# “2021药品技术转移、工艺验证和清洁验证最新要求与合规操作”专题研修班

2021年1月

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

# 药渡APP




## 全球获批新药，中国临床项目
## 100%全覆盖，实时更新！

**一款服务于医药研发及投资专业人士的移动工具，在这里您可以查新药、看企业、找机构、听讲座**

**[ 新药 ]**
已收录上百条全球上市化学药并关联同靶点中国临床在研项目

**[ 投资 ]**
随时随地了解医药行业投资机构及投资动向

**[ 药渡学院 ]**
医药人进阶必备的在线课堂

**[ 药渡说 ]**
针对药物研发和投资领域中关键问题的独家解读

**[ 企业 ]**
中国1类创新药公司研发管线及融资进展全覆盖

**[ 园区 ]**
全国生物医药园区及其入驻医药企业概览

**[ 会议 ]**
随时了解精品会议，紧跟大咖关注热点

**[ 医药动态 ]**
网罗医药圈各类动态随时随地知道多一点

## 药渡咨询主要业务：

- 常年基础信息检索服务
- 项目价值评估
- 专题立项调研分析
- 宏观行业机会情报挖掘
- 专利服务
- 园区规划与战略咨询
- 投资并购尽职调查
- 企业研发管线战略咨询

## 药渡数据：

- 23000+ 全球药物
- 全球批准
- 专利/文献
- 1600+ 药物靶点
- 中国注册进展
- 合成工艺
- 6000+ 适应症
- 市场销售
- 药理药效
- 3000+ 公司
- 临床试验
- 药品说明书/不良反应

医药研发及投资专业人士的随身必备工具

药渡APP

客服热线：400-851-9921

扫码下载药渡APP



IOS
Android

# 课 程 安 排(以老师课件为准)

| | |
|---|---|
| 主讲人：李永康<br><br>第一天<br><br>上午<br>9:00-12:00<br><br>下午<br>14:00-17:00 | **第一章 技术转移**<br>第 1 节：最新技术转移指南的深度理解与实施把控；<br>第 2 节：技术转移的基本原则和风险评估；<br>第 3 节：实施技术转移的职责分工与分歧解决；<br>第 4 节：技术转移的主要步骤、流程、清单、内容、方案和案例；<br>第 5 节：实验批的控制策略与评估方法；<br>第 6 节：美国强生技术转移模式图分享与解读；<br>第 7 节：API 和制剂在二次转移中的变更控制<br>第 8 节：如何进行技术转移或新产品引入风险评估的整体策略<br>第 9 节：产品共厂区、共厂房和共生产线的布局原则<br>第 10 节：不批准技术转移或新产品引入的情况<br>第 11 节：技术转移/工艺验证/清洁验证三者的关系与控制策略<br>第 12 节：国内与国外大公司在技术转移转移的主要差距分析<br>第 13 节：制剂技术转移和原料药技术转移的相同点和不同点分析<br>第 14 节：技术转移中经常出现 GMP 问题举例<br>**第二章 工艺验证**<br>第 1 节：FDA/欧盟/WHO/中国工艺验证法规指南的解读和比较；<br>第 2 节：工艺验证的精髓与方法<br>第 3 节：传统工艺验证与现代工艺验证的特点/区别；<br>第 4 节：现代工艺验证生命周期和三阶段循环；<br>第 5 节：前验证/变更后验证/再验证/持续工艺确认的关系<br>第 6 节：如何将传统工艺验证与现代工艺验证结合使用；<br>第 7 节：工艺验证的批量、批次确定；<br>第 8 节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）； |

| | |
|---|---|
| 主讲人：李永康<br><br>第二天<br><br>上午<br>9:00-12:00<br><br>下午<br>13:30-16:30 | **第二章 工艺验证(续)**<br>第 9 节：统计方法在工艺验证和生产监测中应用<br>第 10 节：如何深度理解关键工艺步骤、COA 和 CPP<br>第 11 节:工艺验证的难点困惑与对策分享（例如：验证偏差如何处理、是否需要验证工艺参数的上下限、PQ 与 OQ 或 PV 如何结合进行、同岗位有多台相同型号的设备如何验证、溶剂和母液的回收与套用、2b 或 3a 阶段要求更高标准的取样和额外测试的依据与制定标准、无菌产品无菌验证难点与要点、培养基灌装试验的难点与应对等 30 个问答或案例）<br>第 12 节:无菌产品工艺验证特定要求和面临的困惑与对策;<br>第 13 节：生物药工艺验证特定要求和面临的困惑与对策;<br>第 14 节：细胞治疗产品工艺验证特定要求与方法探讨<br>第 15 节：工艺变更和场地变更在工艺验证设计上的区别<br>第 16 节：按设备或工艺变更后生产三批是否属于工艺验证<br>**第三章　清洁验证**<br>第 1 节：中国/欧盟清洁验证要求条款的逐条比较和深度理解<br>第 2 节：清洁、清洁确认与清洁验证的相互关系；<br>第 3 节：如何按产品/设备分组实施高效的清洁验证；<br>第 4 节：清洁验证最差条件参数选择和清洁剂的选择；<br>第 5 节：专用设备与共用设备清洁验证的不同控制策略；<br>第 6 节：清洁验证的残留限度接受标准；<br>第 7 节：如何基于健康的毒理学数据计算残留限度;<br>第 9 节：清洁验证的取样困惑与应对策略；<br>第 10 节：新产品引入及变更后涉及的清洁再验证评估方法；<br>第 11 节：清洁验证审计重点。 |

# 2021药品技术转移、工艺验证和清洁验证最新要求与合规操作

李永康

国家食品药品监督管理总局高研院特邀GMP培训专家
中国医药行业多个协会特邀GMP培训专家
多次受邀CFDA省/地方局及国内龙头企业授课
新版GMP指南编写人员
原浙江海正药业质量法规总监
2021年1月更新版

1

## 本人介绍

- 2004年－2019年2月在浙江海正任质量法规总监等（质量管理顾问、培训总监、质量控制总监）
- 2003年到2004年在美国洲际药业任cGMP认证总监；
- 2001年到2002年在绿叶制药任质量总监；
- 国家药品监督管理局高研院特邀GMP培训专家；
- 中国医药行业多个协会特邀GMP培训专家；
- 中国GMP指南编写人员；
- 培训过程随时接受学员提问，解答即考虑法规符合性又考虑实践可操作性（可覆盖到整个ＧＭＰ）

培训收获：大理念提升；业务拓展（用最少的资源达到法规的最大满足）。

提问要求：举手，用话简讲，先给一个问题标题（便于快速准确的回答）

2

## 序1：如何理解与应用法规

| | |
|---|---|
| IF GMP says you **should do** it ,YOU probably should do it<br>GMP要求你做得,就必须做 | IF GMP **does not say** to do it , YOU probably don't have to do it<br>GMP没要求你做得, 就不需做（可能） |
| IF GMP **does not prohibit** to do it , IT IS probably OK to do It<br>GMP没阻止你做得, 就可以做（可能） | IF GMP **prohibits** to do it, YOU probably should not do it<br>GMP阻止你做得, 就不能做 |

3

## 序1：黄金法则解说



1.上述法则适用任何法律与法规。
2.上述法则国内和国外均适用。
3. 法规研究的重点是第二和第三条。
第二条： GMP没要求你做得, 就不需做（可能）
第三条： GMP没阻止你做得, 就可以做（可能）
4. 管理人员应当掌握上述原则。

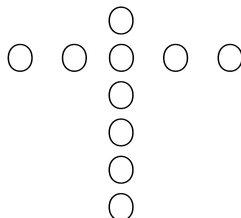
4

2

## 序2：管理需要创新，创新的前题是解决思维障碍

1.游戏目的：明白要将思维障碍拿去才能有创新意识。

2.游戏方法：请从下图竖的一列中拿出一个硬币重组（除交叉的那个之外的任何一个），使每行都有六个硬币。

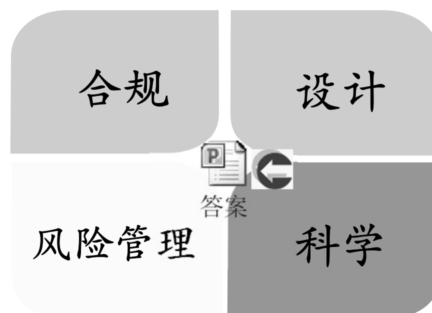


3.请思考：1）正确答案是什么？2）思维障碍（惯性）在哪里？3）创新前题是拿去思维障碍，只有创新企业才能发展。“过去我们一直是这样做”就是一种思维障碍；4）没阻止你的就可以做；

5

## 序3：理念创新

创出一套世界领先、中国特色的制药质量管理体系




请回答：在建立制药质量管理体系中，这四个要素哪个最重要

6

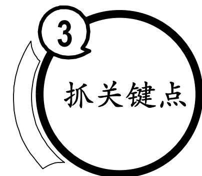
3

## 序4：通过培训获得思考问题的思路是培训的最大收益

为什么呢——可永久使用，终生受益，可推展到各个领域。

数据完整性治理的关键点——就是彻底解决人为的数据操纵。

实施GMP的关键点——就是为了预防污染、交叉污染与混淆。

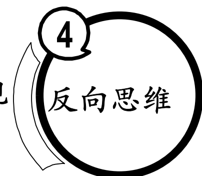


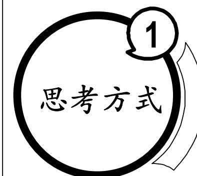




分轻重缓急——重的急的必须先办、快办；根据风险决定做到什么程度，投入多大的资源等。

法规没要求你做得, 就不需做（可能）；法规没阻止你做得, 就可以做（可能）。




不要问我如何做——而要问我如何去思考；

复杂问题简单化，简单问题流程化。

达到要求或目标为前题——怎样做并不重要。

7

## 第一章：药品技术转移




第1节：最新技术转移指南的深度理解与实施把控；
第2节：技术转移的基本原则和风险评估；
第3节：实施技术转移的职责分工与分歧解决；
第4节：技术转移的主要步骤、流程、清单、内容、方案和案例；
第5节：实验批的控制策略与评估方法；
第6节：美国强生技术转移模式图分享与解读；
第7节：API和制剂在二次转移中的变更控制
第8节：如何进行技术转移或新产品引入风险评估的整体策略
第9节：产品共厂区、共厂房和共生产线的布局原则
第10节：不批准技术转移或新产品引入的情况
第11节：技术转移/工艺验证/清洁验证三者的关系与控制策略
第12节：国内与国外大公司在技术转移转移的主要差距分析
第13节：制剂技术转移和原料药技术转移的相同点和不同点分析
第14节：技术转移中经常出现GMP问题举例

8

## 第1节：最新技术转移指南的深度理解与实施

### 国内外最新技术转移的法规

1. NMPA 在2017年10月12日《药品生产场地变更简化注册审批管理规定》征求意见稿和《药品生产场地变更研究技术指导原则》征求意见稿，2020年5月22日《药品注册核查要点与判定原则》征求意见稿等，均指出核查重点包括技术转移。
2. WHO：第961号技术报告附件7药物生产技术转移指南；2011年；
3. WHO：2020年12月4日发布《关于药品生产技术转移的指南》修订草案；包括附件1：技术转移通常要求的文件举例；附件2：分析检测可能的实验设计和可接受标准。
4. ISPE：Technology Transfer, 3nd(2018)
5. PDA：TR65，Technology Transfer，2014（4和5都以项目管理去实施，分方法转移、原料药转移和制剂转移）

9

## 第2节：新《药品注册核查要点与判定原则》关键点解读

### 新的《药品注册核查要点与判定原则》中检查重点内容

1)一般情况下，研制现场核查以确证性临床试验、生物等效性研究等药物临床试验相关批次为起点，直至商业化工艺验证批次前为止，重点包括确证性临床试验批次/生物等效性研究批次等药物临床试验批次、技术转移批次、申报资料所涉及的稳定性试验批次等关键批次。必要时，可前溯至研究立项、处方筛选、工艺优化等研究内容。

2) 一般情况下，生产现场核查以技术转移所获取的知识为基础，以工艺验证批次为起点直至现场动态生产批次为止，重点包括工艺验证批次、动态生产批次以及在此期间的相关变更、稳定性试验等研究、试制的批次。

看清楚：研制现场核查和生产现场核查都要查技术转移

10

5

更多资料，欢迎访问 www.wenku120.com

# 第1节：最新技术转移指南的深度理解与实施

## 技术转移的定义、适用范围、类型和原因

- 技术转移(Technical Transfer)：将药品的知识、技术以及相关联的产品和工艺过程从研发方或持有方转移到接收方的过程。
- 转移范围：包括：1）API或生物药原液；2）各种制剂；3）原料+制剂；4）新技术；例如CART-T等。
- 转移类型：通常包括有：1）产品从研发转移到生产阶段(首次转移)；2）已上市产品在不同生产企业、集团内部不同生产场地间的互相转移(二次转移)。
- 技术转移原因：公司间转移、CMO或CRO、集团内转移、公司并购、产能扩充等。
- 药品转让和药品技术转移的区别：产品转让包括新药证书、批准文号、专利权和技术转让等，技术转移仅仅是产品转让中的一部分。



# 第1节：最新技术转移指南的深度理解与实施

## 技术转移包括的范围比较与实施思考




1 2
:否按技术转移来管

| PDA TR65 2014年 | WHO第961号技术报告 附件7，2013 | ISPE 2018 第三版 |
|---|---|---|
| 1.研发到商业生产（公司内/间）<br>2.商业生产到商业生产（公司内/间） | 工艺技术转移可出现在大部分产品生命周期的某些阶段，从研发、放大、生产、注册申报，批准上市各阶段。 | 1. 从研发实验室到研发实验室转移<br>2. 从研发实验室到开发/中试车间转移<br>3. 从开发实验室到临床样品生产转移（请问1/2/3实施的利与弊）<br>4. 从开发实验室到启动/商业化生产转移<br>5. 从商业化生产到商业化生产转移<br>6. API到制剂生产商转移<br>7. 委托生产转移 |
| 很明确（分首次与二次） | 范围不明确 | 很明确（包括很多很多的内容） |



## 第1节：最新技术转移指南的深度理解与实施

技术转移起动的最早与最晚时间

过去理念

1.箭头上最晚时间（从临床或生产过程考虑）。创新药最早时间为临床二期开始后，最晚三期结束后。2.箭头下最早时间（从硬件配置考虑）




现代理念

1. 药品生命周期中任何时候都可以起动技术转移；
2. 在满足法规的前题下，根据风险大小和按风险自担原则，企业可以提前实施技术转移；
3. 下列三种情况都可实施技术转移：1）从研发实验室到外部研发实验室转移，2）从研发实验室到不归研发管理的中试车间转移，3）从开发实验室到临床样品生产转移（生产车间不归研发管理）

13

## 第1节：最新技术转移指南的深度理解与实施

实施商业化生产的技术转移早好，还是晚好?

创新药首次转移：

最早：二期开始后。有利于销售与市场，但是转移时间较长，转移过程中产品和方法不确定性较高；

居中：二期结束后或三期开始后。通常这个阶段较多。可根据市场情况决定每个产品在什么时候转移最佳。推荐

最晚：在三期结束后（获得上市许可后）。若不考虑销售与市场，进度会快，技术转移过程中产品和方法的不确定性最小。

仿制药或二次转移：在接受方的厂房设备确认完成后进行，将商业化规模的工艺验证与技术转移合并进行。

14

7

更多资料，欢迎访问　www.wenku120.com

## 第2节：技术转移的基本原则和风险评估

### 技术转移的基本原则

1.质量部门建立的技术转移管理程序——用于指导如何进行技术转移，确保所转移产品的质量可靠、工艺稳定，并符合注册要求。

2.确保转移的成功，应遵循的基本原则：

- 谁作主导方：谁能够更高效、快速解决问题的一方谁做主导方，如果接收方熟悉转移的产品工艺，就由接收方做主导方。
- 转移计划应基于质量风险管理的原则制定。
- 转出方与接收方的技术能力应相似，设施和设备不需要完全相同，但操作原理应相同。
- 必要时，应对转出方与接收方进行全面的技术差距分析，包括技术风险评估和潜在监管差距分析。
- 接收方人员在转移前应接受充分的工艺及产品知识培训






## 第2节：技术转移的基本原则和风险评估

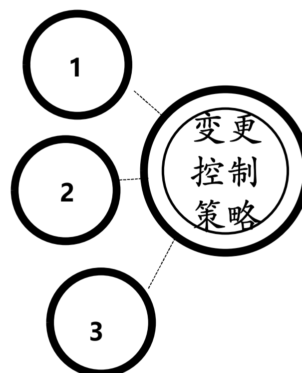
### 技术转移的基本原则

3.变更控制策略

1）技术转移的变更可能会引发：CPP的变化而导致对CQA的影响；因设备或物料等变更可能会导致控制参数的范围发生变化；所以要通过试验批来确认是否有变化。

2）质量等同性——技术转移导致的变更通常应不改变药品的处方工艺，药品标准；API来源、内包材等；

3）GMP符合性——接受方的技术人员、厂房、设施、设备等生产条件和能力以及检验设备与能力等质量保证应满足药品生产和质量控制的需要。



## 第2节：技术转移的基本原则和风险评估

### 风险评估（或可行性研究）

技术转移风险评估或可行性研究可能包括：

1 ➢ 法规符合性评估：转移双方的注册部门应一起评估双方监管及产品目标市场法规的差异，确定转移注册策略。尤其是跨国转移，接收方注册部门应评估该产品在当地注册的可行性（例如产品共线的要求等）

2 ➢ 厂房适用性评估：转移双方的质量部门应评估所转移产品的设施、设备及厂房在性能、清洁、交叉污染控制等方面的适用性。

3 ➢ 技术可行性评估：转出方应提供包含技术细节的详细的转移文件包给接收方，接收方应对原辅料、方法和设备的类似性进行评估。

17

## 第2节：技术转移的基本原则和风险评估

### 技术转移的成功率风险分析（首次/二次）

- 研发产品因缺少历史批次数据，转移成功率相对商业化产品较低，原因：
  - 场地不一致
  - 设备大小不一致
  - 人员对工艺理解能力不一致
  - 物料不一致（有时）
  - 设备不一致




- 对于已商业化生产产品，在不同场地之间的转移，需对转出方该产品的工艺控制能力进行分析
  - 产品年报中工艺参数及中控检测结果的趋势分析
  - 该产品相关的OOS、OOT清单
  - 该产品的合格率

18

9

更多资料，欢迎访问 www.wenku120.com

## 第2节：技术转移的基本原则和风险评估

### 技术转移的差距分析

从以下方面辨识转出方和接收方的差异

1. 厂房、设施（公用系统）；
2. 设备（原理/产能大小/关键设备组件（例如过滤器、参数监测探头）等对CPP与CQA的影响）；
3. 所需工艺和现有工艺间的差异，消除差异采取的方法；
4. 分析人员能力；
5. 原辅料供应商；
6. 操作人员经验（例如：已有/没有将要转移的工艺技术和知识）；
7. 操作人员受培训情况；
8. 分析人员经验。




不是所有的差异都有相同的风险水平；对于所有的差异，需要进行影响分析；差异越大或越多，风险越大

19

## 第3节：实施技术转移的职责分工与分歧解决

### 转移方的职责

转移方：首次转移为研发人员，主要职责包括：

1. 提供所有的技术资料，如原辅料生产商和质量标准、处方、生产方法、中间控制标准、成品质量标准、包装材料质量标准、稳定性数据、药品与包材相容性试验数据等。

2. 提供技术支持和培训，如方法或设备使用等。

3. 参与技术转移过程中的风险评估，特别是对需要进行变更的内容进行评估。

4. 参与接收方进行的技术评估过程。

5. 负责与接收方共同起草技术转移方案，如分析方法转移、工艺转移等。

6. 指导接收方生产部门完成转移过程中的试验批生产。

### 两方职责分歧与解决

思路：基于科学与风险的方法去思考；

例如1. 技术转移方案谁起草（谁做更科学、更周到、风险更小等）。二次转移接收方有足够经验时由接受方起草更好；

例如2. 提供的材料不足（两方协议或约定）；

例如3：完成试验批转移方就退出（根据接收方经验、知识和能力来决定）

20

10

## 第2节：实施技术转移的职责分工与分歧解决

### 生产部门的职责

- 负责技术评估中的处方工艺合理性，包括关键步骤的定性或定量指标、生产设备、清洁方法适用性等的评估；
- 协助转移方进行生产处方、工艺的转移并复核转移报告；
- 负责生产设备的性能确认；
- 负责转移过程中的试验批生产；
- 负责实施工艺验证。

思考：转移方什么时候也要共同负责实施工艺验证呢

### 质量部门的职责

- 负责审核技术转移方案。
- 负责组织相关部门进行技术评估工作，并提供必要的评估支持
- 负责评估是否符合要求，资质是否齐备。
- 负责评估原辅料、包装材料、中间产品、成品的供应商、取样方法、质量标准是否符合要求。
- 负责制定原辅料、包装材料、中间产品、成品的质量标准。
- 审核和批准分析方法转移方案与报告；
- 制定稳定性研究方案；
- 评估整个技术转移过程的法规符合性。

技术转移的最早最晚关闭时间：1）最早，实验批完成后；2）居中，工艺验证完成后；3）最晚，监管部门批准后。

21

## 第4节：技术转移的主要步骤、流程、清单、内容、方案和案例

### 技术转移的主要的步骤（某外资企业）

Step 1 转移影响和风险评估
Step 2 建立转移团队，制定转移计划并与商业运作相链接
Step 3 进行技术评估
Step 4 实施知识转移
Step 5 分析方法转移
Step 6 生产工艺转移
Step 7 确保法规符合性
Step 8 物流管理的转移
Step 9 商业批验证、完成转移和转移后审核

（Step 5–Step 7：这三者有什么区别，请员工回答）




22

11

## 什么是知识转移——知识转移包括的内容

1. 产品的关键质量属性(CQA);
2. 杂质档案;
3. 各种质量规格（例如：API、药品、起始物料、原材料、辅助材料例如过滤设备等）;
4. 关键工艺参数、非关键工艺参数和已证明的可接受范围;
5. 工艺和分析方法耐用性的评估结果;
6. 生产程序（红色内容也可放在工艺转移中）
7. 工艺相关活动的程序;
8. 设备管理和维护程序（若适用）;
9. 工艺描述和人流、物流（药品、API、中间体、起始物料、辅助材料等）和废物流描述;
10. 具有物料平衡的工艺流程;
11. 验证文件：包括工艺验证，清洁验证，设备确认;
12. 稳定性数据;
13. 产品质量性能回顾和统计分析;
14. 安全预防、MSDS和特殊物料处理程序;
15. 小组成员技能;
16. 技术、仪器资源和程序;
17. 各种时限;
18. 账务/成本

来源于
PDA TR65
技术转移

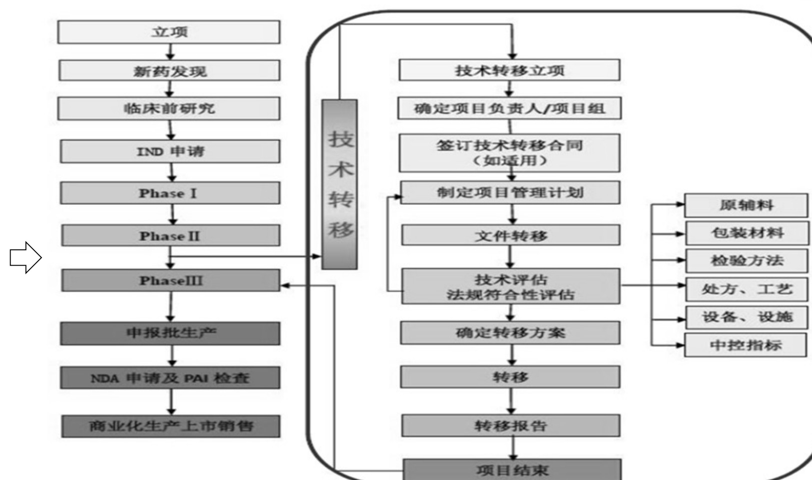
产品转移包括技术转移和方法转移，而PDA65和某些企业将技术转移分为生产工艺转移、知识转移和方法转移

23

## 第4节：技术转移的主要步骤、流程、清单、内容、方案和案例

### 技术转移流程

技术转移的通用步骤



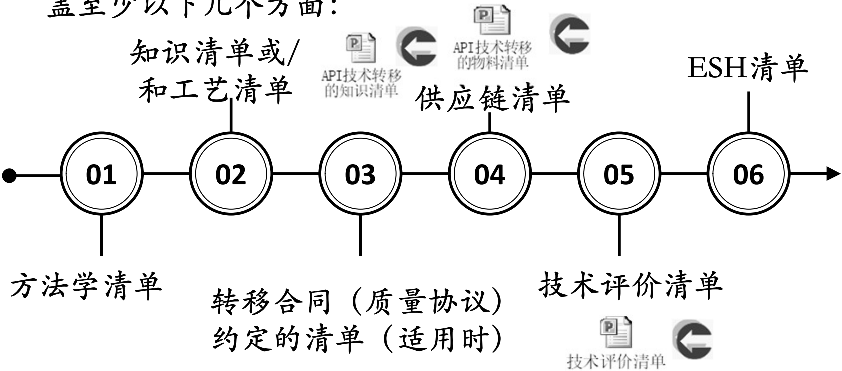

24

12

## 第4节：技术转移的主要步骤、流程、清单、内容、方案和案例

### 技术转移清单（某公司）

技术转移清单是最重要的文件和最常用的工具，清单应覆盖至少以下几个方面：




25

### 清单举例

ISPE技术转移资料包清单：在本清单中，对各项关键内容进行了举例，实际技术转移过程中，需要基于转出方和接收方的需求和质量协议，同时基于更具体的产品工艺和公司管理要求进行升级和细化。

技术转移资料包清单.docx

| 大小分子技术转移文件清单 | | 大分子 | 小分子 |
|---|---|---|---|
| 通用内容 | | | |
| 1 | 技术转移总结报告 | √ | √ |
| 2 | 风险评估 | √ | √ |
| 3 | 经验总结 | √ | √ |
| 物料 | | | |
| 4 | 物料清单 | √ | √ |
| 5 | 起始物料 | | √ |
| 6 | 起始物料合成路线 | | √ |
| 7 | 关键物料 | √ | √ |
| 8 | 细胞库/细胞库追溯 | √ | |
| 9 | 当前供应商 | √ | √ |
| 10 | 现行标准和关键质量属性 | √ | √ |
| 11 | 物料检测证明/放行数据 | √ | √ |
| 12 | 储存条件 | √ | √ |
| 13 | 原料确认报告 | | √ |
| 产品 | | | |
| 14 | 工艺开发报告 | √ | √ |
| 15 | 工艺开发运行数据 | √ | √ |
| 16 | 工艺描述 | √ | √ |
| 17 | 规格、说明 | √ | √ |
| 17 | 历史产品数据 | √ | √ |
| 19 | 关键质量属性和判定依据 | √ | √ |
| 20 | 粒径 | | √ |
| 21 | 同素异构体 | | √ |
| 22 | 溶解度数据 | | √ |
| 23 | 毒理学数据 | | √ |
| 24 | 可提取/可浸出/吸附数据 | √ | √ |
| 25 | 生物利用度/生物等效性数据 | | √ |
| 26 | 稳定性报告/数据 | √ | √ |
| 27 | 进行中的稳定性考察 | √ | √ |
| 28 | 清洁限度 | √ | √ |
| 29 | 清洁批记录 | √ | √ |
| 工艺 | | | |
| 30 | 模块流程图 | √ | √ |
| 31 | 工艺流程图 | √ | √ |
| 32 | 物理性质（属性）数据 | √ | √ |
| 33 | 质量平衡 | √ | √ |
| 34 | 热平衡 Heat Balance | | √ |
| 35 | 产量 | √ | √ |
| 36 | 循环时间 | √ | √ |
| 37 | 关键工艺参数、主要工艺参数和对应范围 | √ | √ |

| 大小分子技术转移文件清单 | | 大分子 | 小分子 |
|---|---|---|---|
| 工艺 | | | |
| 38 | 控制策略 | √ | |
| 39 | 主批记录 | √ | √ |
| 40 | 历史批次数据 | √ | √ |
| 41 | 趋势分析/统计过程控制 | √ | √ |
| 42 | 工艺过程控制点 | √ | √ |
| 43 | 保持点和保持时间 | √ | √ |
| 44 | 包装 | √ | √ |
| 45 | 废弃物/通风口特征 | | √ |
| 46 | 等效性研究 | √ | √ |
| 47 | 返工标准 | √ | √ |
| 48 | 回收物料标准 | √ | √ |
| HSE | | | |
| 49 | 爆炸限值 | √ | √ |
| 50 | 所有物料的安全数据表 | √ | √ |
| 51 | 物料分级 | √ | √ |
| 52 | 工艺危害风险分析 | √ | √ |
| 53 | 个人防护装备要求 | √ | √ |
| 54 | 签发许可证 | √ | √ |
| 厂房设施和设备 | | | |
| 55 | P&IDs 工艺和仪表流程图 | √ | √ |
| 56 | 用户需求说明/设计说明 | √ | √ |
| 57 | 公用工程需求 | √ | √ |
| 58 | 控制系统 | √ | √ |
| 59 | 自动化 | √ | √ |
| 60 | 仪器仪表 | √ | √ |
| 61 | 物料相容性 | √ | √ |
| 62 | 样品位置 | √ | √ |
| 63 | 确认数据/报告 | √ | √ |
| 质量/监管 | | | |
| 64 | 质量协议 | √ | √ |
| 65 | 供应商审计 | √ | √ |
| 66 | 不合格产品 | √ | √ |
| 67 | 变更控制 | √ | √ |
| 68 | 工艺偏差/纠正和预防措施 | √ | √ |
| 69 | 工艺验证报告 | √ | √ |
| 70 | 监管备案 | √ | √ |
| 71 | 内审报告 | √ | √ |
| 72 | 年度质量回顾 | √ | √ |

26

13

## 第4节：技术转移的主要步骤、流程、清单、内容、方案和案例

### 某公司转移方案包括的内容

1. 目的、范围和关键人员及其职责；
2. 转移步骤、转移计划时间表和里程碑；
3. 转移前接收方需要准备和完成的工作（例如：设备确认、分析方法转移、物料采购、文件起草及培训等）；
4. 技术转移中的某些特定要求（例如：关键控制点、供应链要求、QC的要求、安全环保要求等）；
5. 各类详细的文件清单（例如：产品关键质量属性、API杂质概况、质量标准、关键和非关键工艺参数及范围、生产操作指南、清洁程序、验证文件、分析方法、工艺研发报告、以前的注册文件、工艺规程、批生产记录、分析方法和研发报告等）；
6. 需转出方提供的信息（例如：工艺步骤的保持时间；色谱、过滤器和膜的寿命；包装密封的研究描述；返工或重新加工数据；已获得的各种稳定性数据）；
7. 注册要求（批次、批量、包装要求，稳定性气候带）；
8. 演示批或试生产批的生产,工艺验证和清洁验证;
9. 遇到的工艺偏差的变更控制；
10. 活性成份、中间体和制剂留样安排，稳定性考察方案和对照品信息（适用时）；
11. 技术转移的接收标准；
12. 成品评价和结论。

27

## 第5节：实验批的控制策略与评估方法

**什么情况下可能需要做实验批**

1.技术转移时

2.变更生产场地时

3.变更关键生产步骤时

4.变更关键工艺参数时

5.变更多个工艺参数时（多个单元操作）

6.工艺变更复杂情况时

**什么情况下不需做实验批，做一批实验批，做多批实验批**

不需做实验批：1）对工艺简单而且商业化生产又非常熟悉的技术转移，工艺就不需要做实验批；2）涉及有微小变更和多数的中等变更；

做一批实验批：1）对工艺复杂的制剂；商业化生产不熟悉的生产工艺；API或原液等，技术转移时通常至少需要做一批实验批；2）当有多个单元操作的工艺变更时/当复杂工艺变更时/属于重大变更时，通常需要做一批实验批。

做多批实验批：实验批不成功时或API需要多次放大时（API从小试到最终放大最多可达100倍），就需要做多批实验批。

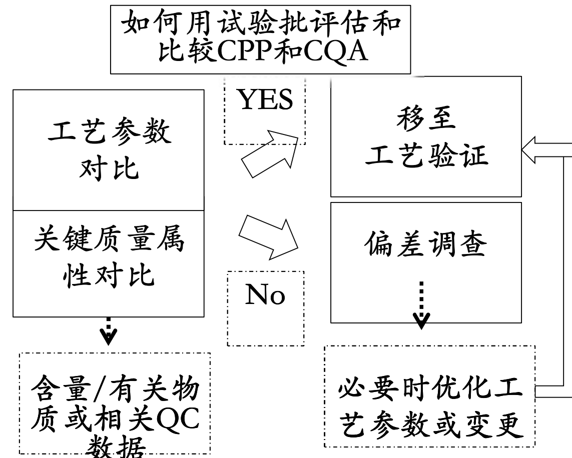
28

14

# 第5节：实验批的控制策略与评估方法

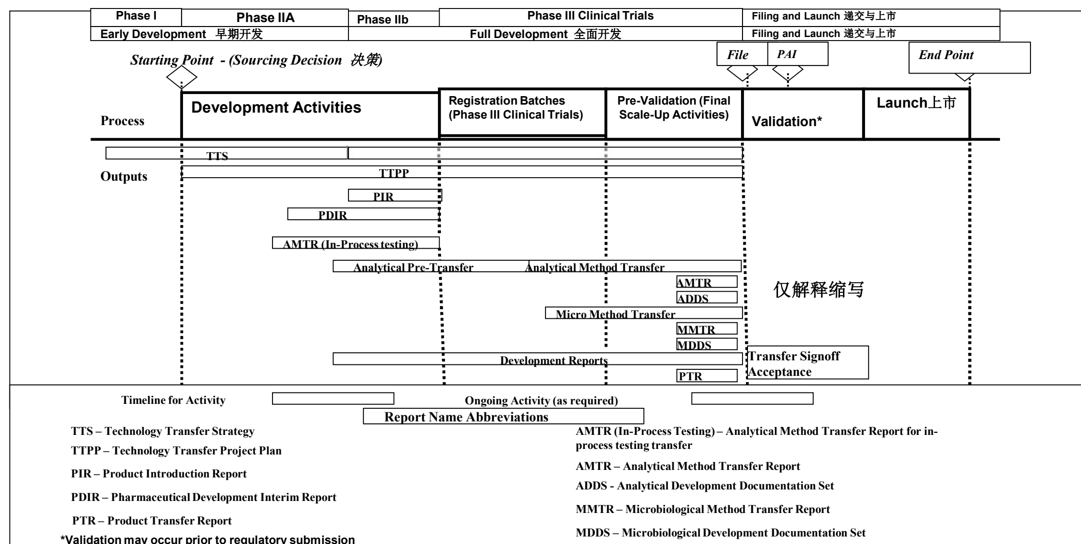
## 转移时工艺验证前的实验批控制

1. 试验批通常在正式工艺验证批前进行，以确认工艺能正常运行等
2. 试验批至少应对所有关键工艺参数和成品质量标准进行评估
3. 用试验批确认接收方能使用转出方的工艺和方法，能生产出符合预定要求的产品，才可进行工艺验证和清洁验证；
4. 试验批的批量控制：能证明工艺能力并能暴露出工艺的不足或缺陷。




29

# 第6节：美国强生技术转移里程碑模式分享与解读




30

15

## 第6节：美国强生技术转移里程碑模式分享与解读

### 强生技术转移里程碑的特点与解读

1. TTS（技术转移策略）：应在临床一期到二期A完成；如有需求后续存在持续活动；
2. TTPP（技术转移的项目计划）：技术转移最早从临床二期开始时进行，最晚到临床三期结束时关毕。技术转移项目计划不包括工艺验证或者说工艺验证前就完成了产品技术转移报告（详见下面的第13项）
3. PIR（新产品引入评估报告）：应在临床二期结束时完成；
4. PDIR（研发中期报告或中试报告）：应在临床二期结束前完成；
5. AMTR（IPT)(中控分析方法转移报告): 应在临床二期结束前完成；
6. 转移前分析和分析方法转移：转移前分析包括中试批/临床批的检验放行；方法转移应在验证批前完成。
7. AMTR（分析方法转移报告）：应在工艺验证批前完成。
8. ADDS（分析开发文件归档）：应在工艺验证前完成，并批准和颁发正式的文件。
9. MMT（微生物分析方法转移）：应在工艺验证前完成。微生物分析方法同样适用于方法转移
10. MMTR（微生物分析方法转移报告）：应在工艺验证前完成。
11. MDDS（微生物分析方法开发文件归档）：应在工艺验证前完成，并批准和颁发正式文件；
12. 开发报告：开发报告覆盖了临床二期b期间到实验批全过程；主要集中在临床二期b阶段、注册批阶段或临床三期阶段和工艺验证批前的试验批阶段。
13. PTR（产品技术转移报告）：应在工艺验证前完成；
14. 技术转移后续工作：应在工艺验证后跟踪。

31

## 第7节：API和制剂在二次转移中的变更控制

### 《药品注册管理办法》

第七十八条 以下变更，持有人应当以补充申请方式申报，经批准后实施：（一）药品生产过程中的重大变更；（二）药品说明书中涉及有效性内容以及增加安全性风险的其他内容的变更；（三）持有人转让药品上市许可；（四）国家药品监督管理局规定需要审批的其他变更。

第七十九条 以下变更，持有人应当在变更实施前，报所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门备案：（一）药品生产过程中的中等变更；（二）药品包装标签内容的变更；（三）药品分包装；（四）国家药品监督管理局规定需要备案的其他变更。 境外生产药品发生上述变更的，应当在变更实施前报药品审评中心备案。药品分包装备案的程序和要求，由药品审评中心制定发布。

第八十条 以下变更，持有人应当在年度报告中报告：（一）药品生产过程中的微小变更；（二）国家药品监督管理局规定需要报告的其他变更。

32

16

# 第7节：API和制剂在二次转移中的变更控制

变更的分类

I类变更微小变更：对产品安全性、有效性和质量可控性基本不产生影响；

II类变更中等变更：需要通过相应的研究工作证明变更对产品安全性、有效性和质量可控性不产生影响；



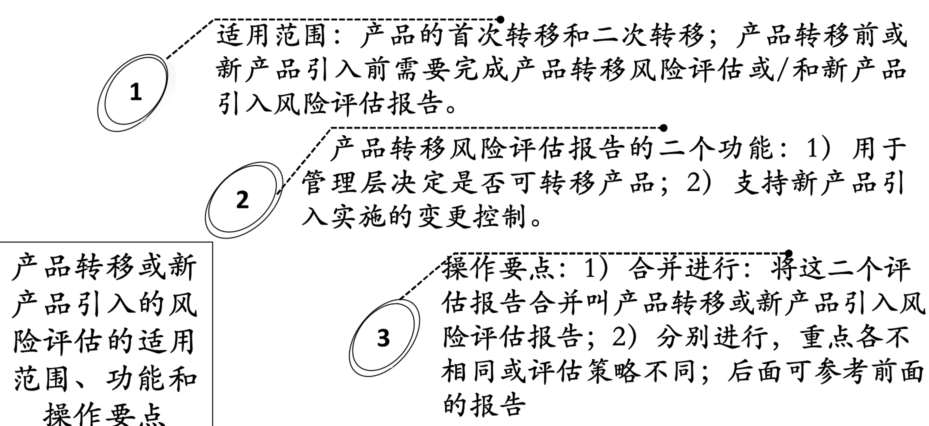

III类变更重大变更：需要通过系列的研究工作证明变更对产品安全性、有效性和质量可控性没有产生负面影响。

关联变更：一项变更伴随或引发的其他变更称之为关联变更。例如：1）生产地点变更可能同时伴随生产设备及生产工艺的变更；2）处方中已有辅料的变更可能伴随或引发药品质量标准的变更（或同时伴随药品包装材料的变更）等。

关联变更的研究原则：要对关联变更分别进行研究；

33

# 第8节：技术转移或新产品引入风险评估的整体策略

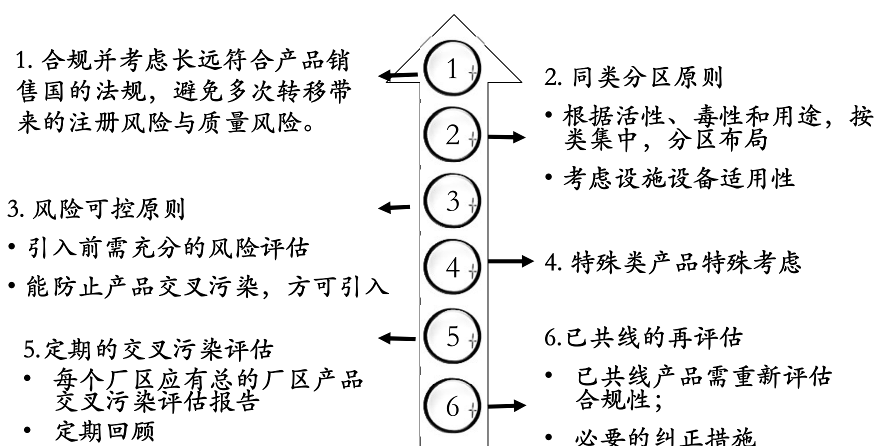



34

17

## 第8节：技术转移或新产品引入风险评估的整体策略

新产品引入或产品布局的6个基本原则




35

## 第9节：产品共厂区、共厂房和共生产线布局原则

产品共厂区布局三原则

1.多市场产品：按最严法规执行

不同品类的产品如要共厂区布局，如果同一品类不同市场法规存在差异，应按最严的要求执行。极高致敏性药品应独立建厂。

2.不同品类：防止风向、人物流引起的交叉污染

药品、保健食品、化妆品、医疗器械等不同品类的产品布局，应综合考虑风向、人/物流引起的交叉污染。

3. 特殊性质产品：置于全年主风向的下风向；与其它产品的人、物流分开

高毒性、高致敏性、高活性、含病原性微生物等特殊性质的产品，宜布局在厂区全年主风向的下风向，并尽可能与其它种类生产的人流、物流分开。

共厂区布局

36

18

## 第9节：产品共厂区、共厂房和共生产线布局原则

### 产品共厂房布局原则（1）

1.必须采用独立厂房和专用的设施、设备，严禁与其它品类的产品共用(包括称量、磨粉、储存和包装等活动)厂房的人用药品包括：

- 青霉素类、头孢菌素类高致敏性药品 *（* 21CFR 211.42, 211.46; ICH Q7 4.40; 中国人药GMP 第四十六条（二）; WHO GMP Principle 12.24 ）*
- 活性微生物制备而成的生物制品（如：卡介苗、结核菌素等）*（*中国GMP附录三，第十七条；WHO GMP Principle 12.24）*

共厂房布局

37

## 第9节：产品共厂区、共厂房和共生产线布局原则

### 产品共厂房布局原则（2）

2. 应使用相对独立厂房和专用的设施、设备，但如采用经验证的去污染和清洁程序，能有效防止交叉污染，则可以采用阶段性生产方式与其它兽药产品共用的兽用药品包括：

- 青霉素类、β-内酰胺结构类等高致敏性兽药 *（*中国兽药GMP 第23条；EU GMP Annex4 第7条; APVMA GMP附录5；）*
- 无菌产品、高活性、高毒性或有传染性的兽药产品，以及可能引起明显的交叉污染风险的产品 *（*澳大利亚兽药GMP 第326条）*

共厂房布局

38

19

## 第9节：产品共厂区、共厂房和共生产线布局原则

### 产品共厂房布局原则（3和4）

3.兽用体外杀虫剂：

不得与其它兽药产品共区域生产，可在杀虫剂专用区域内阶段性生产或灌装。*(*EU GMP Annex4第5条；APVMA GMP附录5)*

如在化工厂生产，应有专区、专用设备，并采取严格的措施，防止其它农药的污染。*(* APVMA GMP附录5)*

4.药品生产厂房及设备严禁用于除草剂、杀虫剂、杀菌剂、杀鼠剂和其它农药等高毒性的非药用物质的任何生产活动(包括生产、包装、储存等)。（** EU GMP Part I 5.17; EU GMP Part II 4.43; ICH Q7 4.43; WHO API GMP4.43; WHO GMP Principle 12.24)*

5.药品原则上不得与食品、保健食品、化妆品在同一厂房内生产，除非经充分的评估，确认采用的管理或技术措施能有效防止或消除交叉污染。

共厂房布局

39

## 第9节：产品共厂区、共厂房和共生产线布局原则

### 产品共生产线/生产区布局原则（1）

1.必须采用专用设施和设备，严禁与其它品类的产品共用 (包括称量、磨粉、储存和包装等活动) 生产线的人用药品包括。

- 性激素类避孕药 *(*中国GMP 第四十六条（三））*
- 碳头孢烯类、单环类、青霉烯类药品、酶抑制剂（如有条件，β-内酰胺类产品推荐采用独立厂房） *(*中国GMP 第四十六条（二）（三）；FDAβ-内酰胺防交叉污染指南)*
- 致病性芽胞菌灭活前工序及炭疽杆菌、肉毒梭状芽胞杆菌和破伤风梭状芽胞杆菌制品 *(*中国GMP附录三，第十七条)*
- 活细胞、病原性微生物（如：生物安全3级或4级） *(* EU GMP Annex 2, 第7条)*
- 活疫苗、孢子形成微生物 *(* FDA 21CFR 600.11（3）（4））*
- 质量协议中明确要求专线/专区生产的产品
- 无法通过清洁验证的产品（残留限度太低，方法或结果达不到）

共生产线布局

40

## 第9节：产品共厂区、共厂房和共生产线布局原则

产品共生产线/生产区布局原则（2）

2. 应当使用专用设施和设备，特殊情况下，如采取有效的防护措施并经过必要的验证，以下人用药品的制剂可通过阶段性生产方式共用同一生产设施和设备。*（*中国GMP 第四十六条（四）；WHO GMP Principle 12.24）*

- 某些激素类药品
- 细胞毒性类化学药品
- 高活性化学药品




这里的某些激素如何理解？

共生产线布局

41

## 第9节：产品共厂区、共厂房和共生产线布局原则

产品共生产线/生产区布局原则（3）

3. 普通兽用药与人用药品(包括人/兽两用药)的API生产区应尽可能分开，如不可避免需要共线时，需要与公司注册部门或产品销售国的药监部门事先沟通确认后方可共线。例如：欧美市场通常允许共线，而国内兽药则不允许与人药共线。*（*中国兽药GMP检查验收评定标准补充要求）*

4.保健食品不得与药品、消毒产品、化妆品以及其它具有毒性的产品共线。*（*21CFR 111. 20（c）（3））*

5. 通常化学药品不与生物制品、中药共线生产。

6. 如果无法采用清洁验证的方式来评价共用设施设备清洁效果（如：低于检测水平或无法获得相关的毒理数据）时，则产品应当采用专用的设施、设备生产。

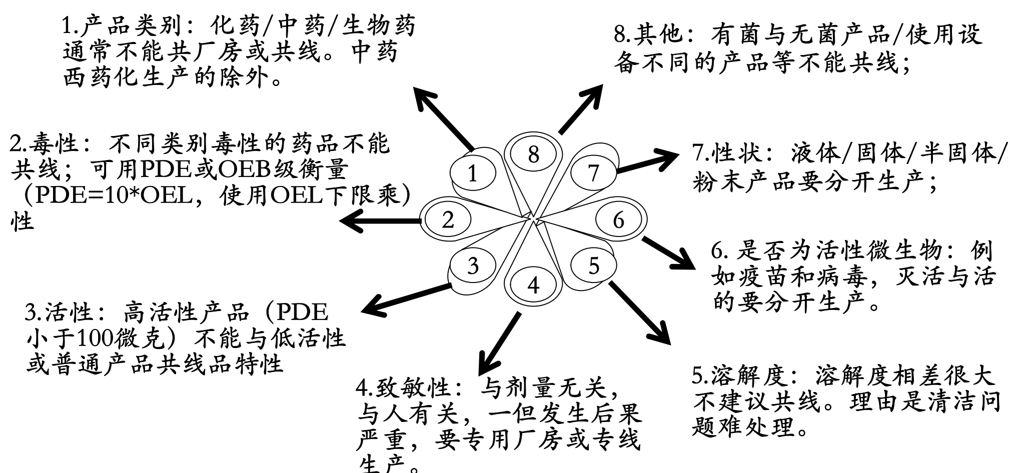
共生产线布局

42

21

## 第9节：产品共厂区、共厂房和共生产线布局原则

从产品特性来评估能否共线的原则




43

## 第9节：产品共厂区、共厂房和共生产线布局原则

什么情况要专线生产?

1）使用欧盟GMP第5章《生产》预防交叉污染的13项技术措施与10项管理措施都不能充分控制的交叉污染风险，都应使用专用生产。






2）残留量太小，现有检测手段无法满足（下页后续）；

3）毒理学评估的科学数据不支持的（例如：强致敏药β-内酰胺；没有毒理学阈值的新药等）。

44

22

## 第9节：产品共厂区、共厂房和共生产线布局原则

尽量不使用专用生产线的其它措施

如果计算得来的残留量（活性成分）太小现有检测方法无法测量，可选择下列方式处理：

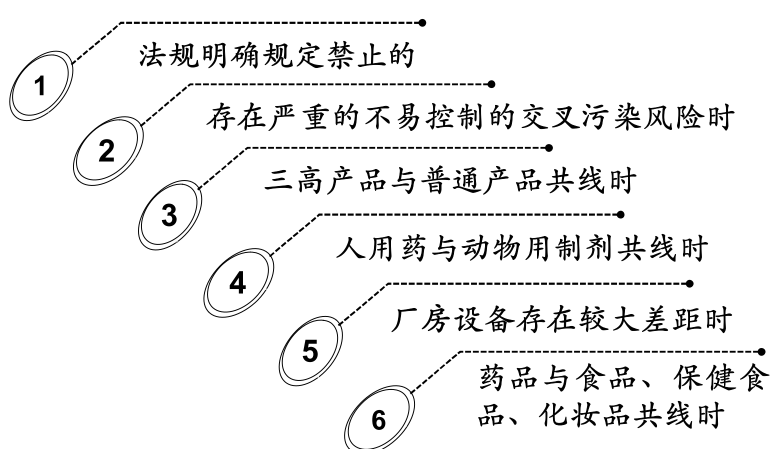
1.使用灵敏度高的检验方法；

2.提高清洁验证时的取样样品浓度或其它办法

- 调整后续生产产品的相关参数以提高残留限度。例如增大后续产品的最小批量提高限度，限制生产顺序（限制下一个生产产品不能是某个）。
- 更改取样参数。例如，擦拭取样中增大取样面积（从$25cm^2$增加到$100cm^2$）或者减少萃取溶剂量来提高被检测样品的残留限度。
- 冲洗取样过程中减少冲洗量。
- 通过技术处理，如浓缩冲洗样品。

45

## 第10节：不批准技术转移或新产品引入的情况




46

23

## 第11节：技术转移、工艺验证与清洁验证三者的关系与控制策略

**三者的关系**

1.商业化生产前的技术转移一定会包括工艺验证；非商业化生产前的技术转移不需要工艺验证（比例临床药品的生产）；

2.工艺验证不一定全都涉及清洁验证（后续会讲为什么）；如果涉及清洁验证那么可将工艺验证和清洁验证同步进行。

**控制策略**

验证方法：不论首次还是二次转移，对工艺验证基本上都采用前验证的策略；同步验证仅适用于二次转移过程中的特定情况使用（可导致药物短缺、市场需求极小无法连续验证批次生产等）；

47

## 第12节：国内与国外大公司在技术转移转移的主要差距分析

**试验批操作存在的差距**

1.不作试验批；

2.缺少试验批的管理与操作模式与策略。例如：什么情况下可以不做实验批（工艺简单/已熟悉掌握的工艺等）；什么情况下至少做一批实验批（API或原液；工艺复杂的工艺等）；什么情况下需用做多个实验批（试验批因工艺原因导致的失败；API需要多次放大时等）；

3.试验批无报告。

**知识转移不足**

1.知识转移清单不足（例如：缺少CQA和CPP）

2. 缺少很多知识转移的内容，例如：1）没有收集相关的信息；2）研发时很多相关内容没有进行研究等；

48

24

## 第13节：制剂技术转移和原料药技术转移的相同点和不同点分析

### API与制剂转移的相同点和不同点

- 相同点：流程或过程基本相同；管理或项目管理相同；运作策略或原则（例如控制策略）相同！风险评估、变更控制相同；新产品的引入评估套路相同！即宏观管理和流程相同。
- 不同点：设施与设备等技术层面上不同；工艺与控制的复杂性不同！人员技能要求不同，环境要求不同等；即在人机料法环测方面不同。

49

## 第14节：技术转移中经常出现GMP问题举例

1.在技术转移前没有进行风险评估；
2.在技术转移前没有进行差距分析；
3.技术转移SOP不适用，缺少基本的原则与内容；
4.缺少试验批的方案或不可追溯；
5.缺少试验批记录和报告（或总结）；
6.不适用的起始物料和包装材料；
7.工艺验证或清洁取样计划不充分；
8.接受方的分析仪器和分析方法不适用；
9.转移前培训不到位或没充分理解（包括生产与分析）
10.没有技术转移清单每项内容的交接确认与签名；
11.接收方的技术转移文件夹中的文件不规范（不签名/文件没有起草人和审核人/用铅笔写/问题标签等）

50

25

# 第二章：工艺验证

第1节：FDA/欧盟/WHO/中国工艺验证法规指南的解读和比较;
第2节：工艺验证的精髓与方法
第3节：传统工艺验证与现代工艺验证的特点/区别;
第4节：现代工艺验证的生命周期与循环;
第5节：前验证/变更后验证/再验证/持续工艺确认的关系
第6节：如何将传统工艺验证与现代工艺验证结合使用;
第7节：工艺验证的批量、批次确定;
第8节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）;
第9节：统计方法在工艺验证和生产监测中应用
第10节：如何深度理解关键工艺步骤、COA和CPP
第11节：工艺验证中难点困惑与对策;
第12节：无菌产品工艺验证特定要求和面临的困惑与对策;
第13节：生物药工艺验证特定要求和面临的困惑与对策;
第14节：细胞治疗产品工艺验证特定要求与方法探讨;
第15节：工艺变更和场地变更在工艺验证设计上的区别;
第16节：设备、工艺和厂地发生变更后工艺验证的把控

51

## 第1节：FDA/欧盟/WHO/中国工艺验证法规指南的解读和比较

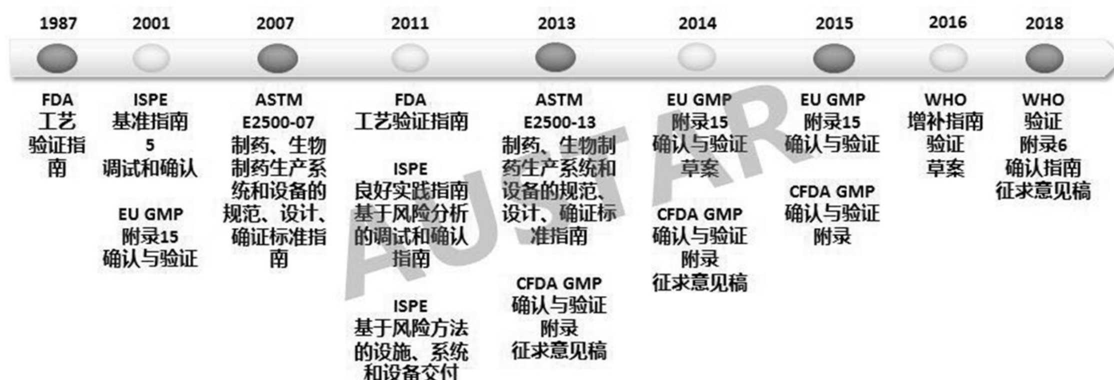
- 2010版中国GMP和附件《确认与验证》2015.12
- 21CFR 211和2011年 FDA行业指南 工艺验证：一般原则与规范
- EU GMP and EU GMP Annex 15 Qualification and validation October 2015
- ICH:Q7，Q8，Q9，Q10
- WHO GMP Guidelines on good manufacturing practices: validation, Appendix 7: non-sterile process validation（Annex 3, WHO Technical Report Series 992, 2015）
- EMA Guideline on process validation for finished products (January 2014)
- EMA Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances (2014)
- PIC/S PI 007-6 RECOMMENDATION ON THE VALIDATION OF ASEPTIC PROCESSES January 2011
- PDA TR42 蛋白质生产的工艺验证 2005年
- PDA TR60 Process Validation: A Lifecycle Approach 2013

52

26

## 第1节：FDA/欧盟/WHO/中国工艺验证法规指南的解读和比较

### 验证指南文件




53

## 第1节：FDA/欧盟/WHO/中国工艺验证法规指南的解读和比较

### 我国GMP附件确认与验证：第六章 工艺验证

中国GMP附件确认与验证

第六章 工艺验证：第一节 一般要求和工艺验证
- 第19条：工艺验证总体要求
- 第20条：关键质量属性、关键工艺参数
- 第21条：产品规格与工艺验证批设计
- 第22条：验证批批量
- 第23条：工艺验证前提条件
- 第24条：验证批次数与取样
- 第25条：工艺验证方案内容
- 第26条：工艺验证维护

第六章 工艺验证：第二节 持续工艺确认
- 第27条：持续工艺确认总体要求
- 第28条：持续工艺确认范围与频率

54

第六章 工艺验证：第二节 持续工艺确认
- 第29条：持续工艺确认实施方法
- 第30条：持续工艺确认作用

第六章 工艺验证：第三节 同步工艺验证
- 第31条：同步验证的评估
- 第32条：同步验证的批准
- 第33条：同步验证的上市产品质量监控

第九章 再确认和再验证：
- 第50条：工艺定期评估
- 第51条：工艺再验证
- 第52条：风险管理与工艺再验证
- 第53条：工艺回顾审核与工艺再验证

54

27

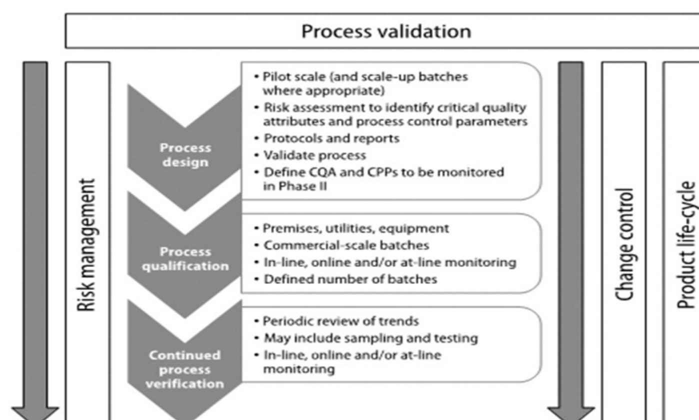
## 第1节：FDA/欧盟/WHO/中国工艺验证法规指南的解读和比较

- 工艺验证应当证明一个生产工艺按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预定用途和注册要求的产品（中国2010版GMP）；
- 收集并评估从工艺设计阶段一直到商业化生产的数据，用这些数据确立科学证据，证明该工艺能够始终如一的生产出优质产品（FDA2011工艺验证指南）；
- 证明工艺在所建立的参数范围内能有效和重复生产出符合预期标准和质量属性的医药产品的书面文件(EU2001GMP)
- 证明工艺流程在确定的参数范围内运行，按照预先确定的规范和质量标准，可有效地、重复地生产中间体或原料药的书面文件（PDA TR42 蛋白质生产的工艺验证）。
- 规定的工艺能始终如一地生产出符合预期标准和质量属性的产品。（PIC/S 2001）。

55

## 第1节：FDA/欧盟/WHO/中国工艺验证法规指南的解读和比较

WHO对工艺验证三个阶段的划分图




在位/在线/离线的区别

in-line 在位检测：被测量样品没有从工艺流中取出，分干预式和非干预式两种。

Online在线检测：被测量样品从生产过程中取出，但可以返回到工艺流中去。

at-line离线检测：被测量样品从工艺流中取出后去检测，不可以返回到工艺流中去。

56

28

## 第1节：FDA/欧盟/WHO/中国工艺验证法规指南的解读和比较

### 对WHO工艺验证三个阶段的解读

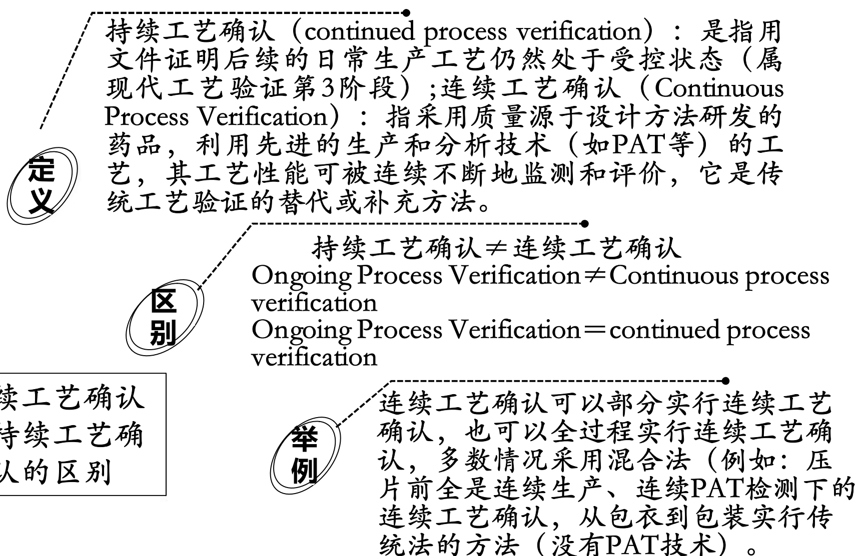
第一阶段：工艺设计——亮点有：1）明确对中试批（pilot-scale batches）进行验证工艺研究（中试批至少应为商业批的10%或100 000片，选二者中的最大者）。2）本阶段的验证工艺研究批次是否需要三批取绝于工艺的复杂性。

第二阶段：工艺确认——亮点：1）设备设施确认（DQ, IQ, OQ, PQ）；2）工艺性能确认（PPQ，过去理解的工艺验证）。对于连续工艺生产第二阶还包括“连续工艺性能确认”“Continuous process performance verification”，“连续工艺性能确认”属于新理念，解释详见下一页。

第三阶段：持续工艺确认——亮点：1）持续工艺确认“continued process verification”是指生命周期内维护在“受控”状态；2）在这个阶段强调取样监测与持续改进；3）定期对工艺进行审核评估。

57

## 第1节：FDA/欧盟/WHO/中国工艺验证法规指南的解读和比较




连续工艺确认与持续工艺确认的区别

58

29

## 第1节：FDA/欧盟/WHO/中国工艺验证法规指南的解读和比较

欧盟/FDA/WHO/中国对工艺验证的异同

相同点

1）都强调了工艺验证的生命周期和各阶段的基于质量风险管理；

2）FDA/欧盟/WHO工艺验证分为工艺设计、工艺验证和持续工艺确认三个阶段（欧盟GMP附件15对工艺设计的理解将作第二阶段基础），我国没有对工艺设计做明确规定；

3）对前验证都指出应优先使用；对同步验证仅在特殊情形下使用，绝不能作为常规来使用；取消了回顾性验证。四者相同。

4）对工艺验证批数的合理性要求也是相同的(基于质量风险评估），该合理性包括，例如，工艺变量、工艺复杂性及工艺经验。

5）对工艺验证的统计学方法和分析也是相同的，都提到了PAT、多变量的统计过程控制（SPC）、工艺偏离和工艺能力的统计学方法、工艺稳定性和工艺能力的测量/评估方法和趋势分析方法。

59

## 第1节：FDA/欧盟/WHO/中国工艺验证法规指南的解读和比较

欧盟/FDA/WHO/中国对工艺验证的异同

不同点

1）中国和欧盟的GMP附录要求在验证方案中要列出非关键质量属性和非关键工艺参数，而FDA工艺验证指南只要求关键质量属性和关键工艺参数

2）中国、欧盟和WHO的工艺验证要求传统方法至少要3批，而FDA工艺验证指南不再提具体批数。

3）欧盟/WHO都提到有传统验证方法、而FDA工艺验证指南和中国《确认与验证》没有提传统工艺验证方法。

4）中国和WHO的GMP中包括工艺再验证，但是FDA与欧盟的GMP并没有提到工艺再验证（用持续工艺确代替了工艺再验证）。

5）FDA/中国/WHO对第三阶段持续工艺确认的取样应有额外的更多的取样，应有足够的数据来评估现有的可变性。而欧盟GMP附录15没有明确规定对持续工艺确认需要增加更多的取样。

60

30

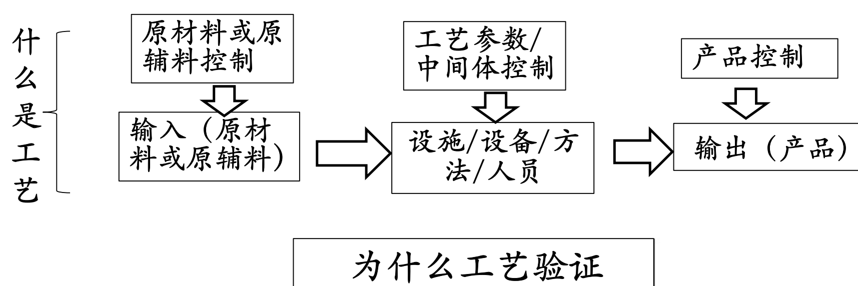
## 第2节：工艺验证的精髓与方法

**基础知识：关于批、批量的要求和适用性**

| 内容 | 小试批 | 小试放大批 | 中试批 | 中试放大批（或实验批、演示批、工程批、试生产批等） | 验证批或商业生产批 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 均可注册 | | |
| 适用 | 所有产品 | 适用于API或原液 | 所有产品 | API、原液、复杂制剂、复杂工艺等 | 所有产品 |
| 批量 | 企业定义 | 大于小试批，小于中试批 | 10%商业生产批或10万片（二者取其高） | 标准是能表现出工艺的优点和暴露出工艺的缺点。可根据产品类别与复杂性定义为商业化批量的40-60%；30-70%；20-80%；100% | 100%商业生产批 |
| 工艺 | 小试工艺 | 小试或中试工艺 | 与商业批工艺一样 | 商业批工艺 | 商业批工艺 |
| 设备 | 小试设备 | 小试或中试设备 | 中试设备 | 商业化设备 | 商业化设备 |
| 稳定性研究 | 通常不需要 | 通常不需要 | 需要 | 不一定（注册批就需要） | 需要 |

61

## 第2节：工艺验证的精髓与方法




**为什么工艺验证**

1. 因为有法律法规要求工艺验证；
2. 因为验证的工艺能更好地保证产品的质量。
3. 因为放行的药品是没有经过检验的，检验的药品已被破坏；或者说不能对产品进行100%检测。

62

31

## 第2节：工艺验证的精髓与方法

### 什么时候工艺验证?

1. 首次验证，当引入新的产品；
2. 某些变更后的验证：1）当现有的产品，现有工艺从一个生产线、生产车间或工厂转移到其它的生产线，生产车间或工厂时-技术转移；2) 当产品批量发生变更时；3）当关键工艺变更，关键工艺参数变更，关键设备等等变更……
3. 是否需要工艺验证： 应建立在对产品和工艺进行基于风险，基于科学的系统和综合评估之上！ 应建立在法规要求上（CDE变更技术指南）！

### 工艺验证的共同点

- 有文件证明和证据——1）有记录的书面证据，例如：生产批记录、各种试验记录及产品检验结果；2) 有科学证据，例如：工艺验证方案和报告。
- 结果恒定/可重复性——1）生产工艺具有重现性、稳定性、可控性；2）能持续、始终如一、有效和重复的生产出符合预定要求的产品。
- 达到预定的质量标准——中间体检测结果、产品检验结果符合其质量标准等。

63

## 第2节：工艺验证的精髓与方法

### 工艺验证的原则

1. 工艺是确定的、固定的；
2. 工艺是受控的，重现的；
3. 符合预先确定的工艺验证接受标准；
4. 需在符合**GMP**的条件下进行；
5. 产品必须满足预定的质量标准；
6. 记录的验证结果是全面的，正确的和可追溯的；
7. 需要生产企业开始商业化销售之前完成；
8. 验证调查的范围和深度是根据风险评估决定的；

### 工艺验证不是下列

1. 不是工艺研发；
2. 不是探索；
3. 不是试验；
4. 不是工艺优化；
5. 不是选择参数；
6. 不是最坏条件测试；
7. 不是彻底重做；
8. 不是数据汇总得出结论等



注意：验证并不改进生产工艺；设计不好的工艺是不可验证的

64

32

## 第2节：工艺验证的精髓与方法

验证什么/如何分类/使用方法

| 验证什么（工艺验证的三要素） | | |
|---|---|---|
| 工艺 | 控制 | 能力 |
| CPP/CQA | 三步曲（输入控制/生产及过程控制/产品控制） | 能稳定/重现/一致的(批间和批内)/生产出合格产品 |

| 工艺验证分类的三个维度 | | |
|---|---|---|
| 从时间维度看 | 从设备/产品维度看 | 从工艺维度看 |
| 前验证/同步验证/后续验证（变更/再验证/持续） | 设备/原料药/原液/制剂/细胞治疗产品 | 合成/发酵/提取/纯化/灭菌/无菌/清洁/包装等 |

| 工艺验证的方法 | |
|---|---|
| 传统 方法 | 现代方法 |
| 前验证/同步验证 | 工艺设计/工艺确认/持续工艺确认 |

65

## 第3节：传统工艺验证与现代工艺验证的特点/区别

传统工艺验证和现代工艺验证

传统工艺验证包括前验证和同步验证，回顾性验证不再可接受。同步验证仅在极个别情况下可以使用（可导致药物短缺、市场需求极小无法连续验证批次生产等），绝不能作为常规方法使用。

传统工艺验证方法

现代工艺验证方法

分为工艺设计、工艺确认和持续工艺确认三个阶段。这里的工艺确认相当于过去我们理解的工艺验证。

探讨：监管部门可能会认可的其他特定情况下实施的同步验证：1）有效期较短的产品（等于或小于1年）；2）类似FDA规定的孤儿药；3）市场急需的药品；4）市场上已购买不到有药品；5）国家紧急情况需要的药品等（2020新冠肺炎）

注意：所有的工艺变更和场地变更都采用同步工艺验证的做法已不再符合要求，通常都做前验证

66

33

## 第3节：传统工艺验证与现代工艺验证的特点/区别

取消回顾性工艺验证的理由

| 过去对各种工艺验证方法的允许使用情况 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 验证类型 | 新产品/产品转移 | 现有产品 | 轻微变更 | 重要变更 |
| 前验证 | 最佳 | 不适用 | 过于严厉 | 最佳 |
| 同步 | 不适用 | 可接受 | 不需要 | 极力推荐 |
| 回顾性 | 不适用 | 不推荐 | 不存在 | 不存在 |

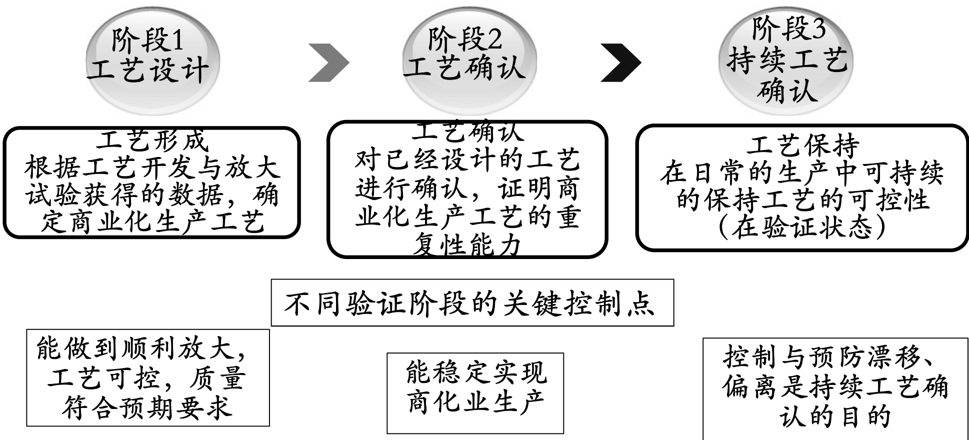
下列情况FDA会签发警告信：

当有下列情况时，对现有工艺进行了回顾性验证：1）当工艺已发生重大变化时；2）当该企业缺少杂质档案数据时；3）反复的批失败是由工艺变化造成时。

67

## 第3节：传统工艺验证与现代工艺验证的特点/区别

现代工艺验证的三个阶段




68

34

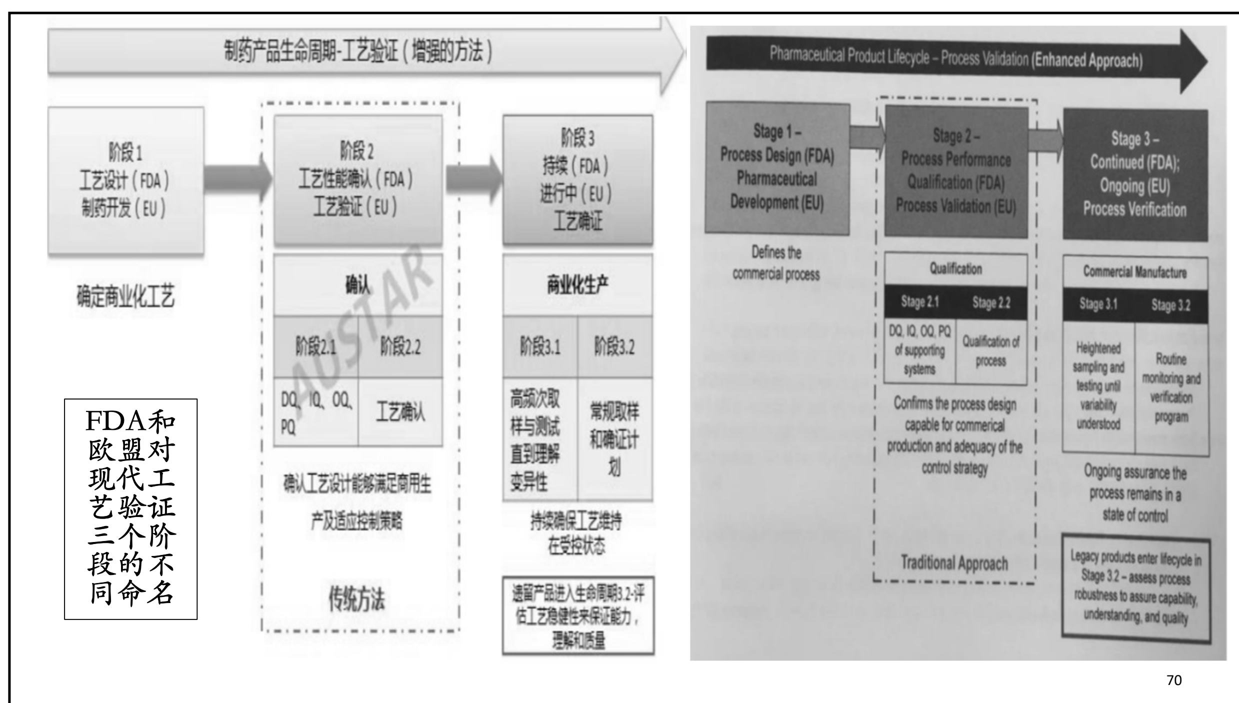
## 第3节：传统工艺验证与现代工艺验证的特点/区别

全球业界（ISPE等）对现代工艺验证的理解提升




1. 第1阶段：工艺设计（Process Design）：从工艺开发和放大过程中获得知识，从而确定商业生产的工艺。经常运用QbD、DOE（试验设计，Design Of Experiment）等方法。临床一期和二期药品的生产属于工艺设计阶段。第1阶段输出什么文件呢?
2. 第2阶段：工艺确认（Process Qualification）：分为2a和2b两个子阶段。2a阶段类似于原有概念的设备设施确认，2b阶段又称为工艺性能验证（PPQ，Process Performance Qualification）类似于原有概念的3批工艺验证。
3. 第3阶段：持续工艺验证（CPV，Continued Process Verification）：分为3a和3b两个子阶段。通过2b后，产品尽管可以投放市场，但对于高风险、工艺能力低的关键工艺参数，需要维持2b阶段的高强度取样（即3a阶段），直到有足够的统计学数据证明变异可控可接受，才能转为正常的取样频率（即3b阶段）。一旦发生重大变更，可能需要回到第1阶段重新开始整个流程。

69

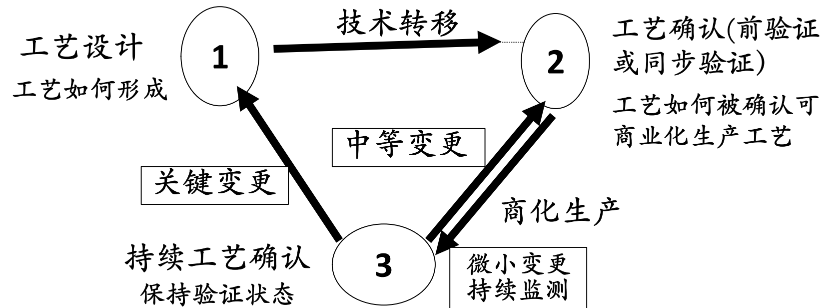



70

35

## 第4节：现代工艺验证的生命周期与循环

现代工艺验证三个阶段的相互转换模式（或生命周期）




若在持续工艺确认中出现飘移或偏离，如果是由于工艺造成的就要改进工艺，改进后有三种状态：回到第1阶段/回到第2阶段/在第3阶段持续监测(3 个阶段举例见下页PPT)。

这就是为什么FDA要将工艺验证向前向后扩展的理由； 这也是FDA和欧盟为什么要用持续工艺确认代替固定期的再验证的理由；这也说明我国工艺验证不包括工艺设计是一个缺陷，也说明我国同时要求做工艺再验证与持续工艺确认的不合理性。

71

## 第4节：现代工艺验证的生命周期与循环

现代工艺验证三个阶段的相互转换模式：三种情况举例

| | |
|---|---|
| 回到第一阶段（工艺设计） | 多数关键变更：例如，组方的关键变更；生产路线变更；湿法制粒改为干法的制剂或者相反；烘箱干燥改为一步制粒；普通片改成分散片等； |
| 回到第二阶段（工艺确认） | 部分中等变更：例如，API供应商变更；关键辅料变更供应商；增加或减少关键工艺参数；关键工艺参数的上下限变更；关键生产设备变更（原理变更，大小变更）等；关键生产步骤变更（加料顺序变更）；增加或减少过程控制等（因增加的没验证）； |
| 在第三阶段持续监测 | 所有微小变更：例如，非关键参数的变更；非关键辅料供应商变更，辅料的型号、级别变更；工艺规程或批生产记录中的操作性要求说明变更等 |

72

36

## 第5节：前验证/变更后验证/再验证/持续工艺确认的关系

如何理解我国GMP附件《确认与验证》第19条


中国GMP附件确认与验证

第19条: 工艺验证应当证明一个生产工艺按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预定用途和注册要求的产品。工艺验证应当包括首次验证、影响产品质量的重大变更后的验证、必要的再验证以及在产品生命周期中的持续工艺确认，以确保工艺始终处于验证状态。

对GMP附件《确认与验证》第19条的解读：1）首次验证、重大变更后的验证、必要的再验证以及持续工艺确认是平行的；不存在哪个覆盖哪个的问题；2）欧盟对应条款是《验证与确认》第5.1条："工艺验证覆盖了新工艺的前验证、变更后的工艺验证、生产现场转移的工艺验证和持续工艺确认"四个方面。欧盟是不存在必要的再验证，是用持续工艺确认代替了必要的再验证。

73

## 第5节：前验证/变更后验证/再验证/持续工艺确认的关系

| 前验证 | 发生变更后验证 | 必要时再验证 | 持续工艺确认 |
|---|---|---|---|
| 141条：采用新的生产处方或生产工艺前，应当验证其常规生产的适用性。…… | 142条：当影响产品质量的主要因素，如原辅料、与药品直接接触的包装材料、生产设备、生产环境（或厂房）、生产工艺、检验方法等发生变更时，应当进行确认或验证。…… 三个变更举例.pptx | 144条：确认和验证不是一次性的行为，应当根据产品质量回顾分析情况进行再确认或再验证。关键的生产工艺和操作规程应当定期进行再验证，确保其能够达到预期结果。 | 第139条 ……应当采用经过验证的生产工艺进行生产，并保持持续的验证状态。《确认与验证》附件第二节持续工艺确认，27－30条。 |

我国《确证与验证》附件中第19条对工艺验证的要求，是为了保持与GMP正文的一致性。

74

## 第5节：前验证/变更后验证/再验证/持续工艺确认的关系

### 我国GMP附录中“再确认和再验证”条款

第五十条 对设施、设备和工艺，包括清洁方法应当进行定期评估，以确认它们持续保持验证状态。

第五十一条 关键的生产工艺和操作规程应当定期进行再验证，确保其能够达到预期效果。

第五十二条 应当采用质量风险管理方法评估变更对产品质量、质量管理体系、文件、验证、法规符合性、校准、维护和其他系统的潜在影响，必要时，进行再确认或再验证。

第五十三条 当验证状态未发生重大变化，可采用对设施、设备和工艺等的回顾审核，来满足再确认或再验证的要求。当趋势出现渐进性变化时，应当进行评估并采取相应的措施。

75

75

## 第5节：前验证/变更后验证/再验证/持续工艺确认的关系

### 工艺再验证的把握时机——下列情况可能需要再验证

1. 法规强制要求时（培养基灌装、灭菌效果验证）
2. 产品质量回顾分析确认需要的再验证（例如：重复发生的无原因的产品质量偏差等）；
3. SOP规定一定周期需要再验证（例如某公司规定5年）
4. 风险评估认为必要时（用统计工具或处于验证状态边缘）
5. 反复出现的不良工艺趋势或偏差、产品质量问题或超标结果（这些情况下应先确定并消除引起质量问题的原因，纠正后再进行再验证）；
6. 异常情况（例如在内审中或工艺数据趋势分析中发现）

76

38

## 第5节：前验证/变更后验证/再验证/持续工艺确认的关系

### 首次验证与前验证

1. 产品的首次工艺验证应尽可能要使用前验证，特定情况才使用同步验证；
2. 前验证：适用于新的原料药、制剂的工艺验证和工艺发生主要变更时的验证。

### 前验证等于首次验证吗?

1. 首次验证是产品引入后的第一次验证，前验证是一种验证方式（是传统工艺验证的一种方式，还有同步验证）。
2. 前验证可能是首次验证，也可能是后续进行的工艺验证。例如工艺变更后进行的前验证就不是首次验证。

77

## 第6节：如何将传统工艺验证与现代工艺验证结合使用

### 要防止过度或没有约束地使用同步验证

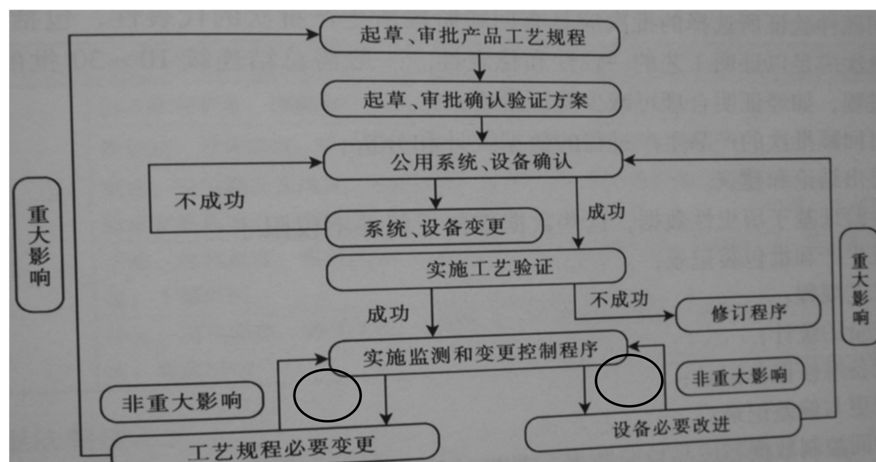
| 同步验证的应用（过去与现在） | | | |
|---|---|---|---|
| 编号 | 事件描述 | 过去 | 现在 |
| 1 | 需求很小或每年生产少于3批 | √ | √ |
| 2 | 生产批量很小的产品，如放射性药品 | √ | √ |
| 3 | 从前未经验证的遗留工艺过程（但没有重大变更）； | √ | × |
| 4 | 已有的、已经验证的工艺过程发生较小的改变时； | √ | × |
| 5 | 已验证的工艺在没有变更情况下的周期性再验证 | √ | × |
| 6 | 非常低的生产量；非常昂贵；生产周期非常长； | √ | √ |

78

39

## 第6节：如何将传统工艺验证与现代工艺验证结合使用

### 前验证一般流程




79

## 第6节：如何将传统工艺验证与现代工艺验证结合使用

### 重大变更后的验证

1. 重大变更的再验证——至少应考虑到官方注册要求的变更审批的重大变更（包括中国GMP142条中涉及的重大变更）
2. 原料药变更或关键起始物料的变更；
3. 与药品直接接触的包材的变更（例如塑料代替玻璃）；
4. 设备变更（例如增加了自动检查系统）。相同设备的替换或相同设备关键部件更换通常不需要工艺验证（ＷＨＯ工艺验证指南有明确规定）。
5. 工艺或关键工艺参数的变更和分析方法的变更；
6. 生产区域或公用系统的重大变更；
7. 扩大或减小生产批量时（原有能覆盖就不需要）；
8. 产品从一个工厂或建筑转移到其它工厂或建筑时。场地变更通常做前验证，同步验证的机会几乎不存在。

80

40

## 第7节：工艺验证的批量、批次的确定

工艺验证的批量与批数

工艺验证的批量：通常应当与预定的商业批量一致。

**根据风险**

通常应至少进行连续三批成功的工艺验证。特殊情况下可根据工艺变量、工艺复杂性及工艺经验等确定验证的批数。

**特殊情况**

1.基于研发的工艺知识积累，并结合后续适当的持续工艺确认程序，可使用括号法减少新产品的工艺验证批数。

2. 产品转移生产场所或生产线，可以通过括号法减少验证的批数。

3. 括号法也可用于不同规格、不同批量、包装规格和容器类型。

81

## 第7节：工艺验证的批量、批次的确定

括号法可用于工艺验证

括号法（Bracketing）：是一种稳定性考察方案的简略设计方法，它仅对某些处于设计因素极端点的样品（如，规格、包装规格等）进行所有检测点的完整试验。此设计是假定中间样品的稳定性可以用极端样品的稳定性代表。关键点是使用最大与最小点。

| 括号法（方案设计） | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 剂量 | | 50mg | | | 75mg | | | 100mg | | |
| 批次 | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 包装规格 | 15 ml | T | T | T | | | | T | T | T |
| | 100 ml | | | | | | | | | |
| | 500 ml | T | T | T | | | | T | T | T |
| T =测试点 | | | | | | | | | | |

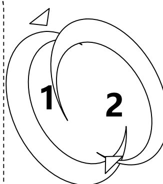
82

41

## 第7节：工艺验证的批量、批次的确定

验证规格

制剂生产的首次工艺验证应当涵盖该产品的所有规格。后续的工艺验证可以根据风险评估的结果采用简略方式（例如矩阵法和括号法）进行，若选取代表性的产品规格或包装规格、最差工艺条件进行验证时，可以适当减少验证的规格和批次。




例如：不同规格、不同批量和不同包装尺寸/不同包装类型的验证；产品在集团公司内转移或在同一个工厂内生产线的转移等。

83

## 第7节：工艺验证的批量、批次的确定

矩阵法也可用于工艺验证

矩阵法（Matrixing）：用统计学设计作为基础，仅在特定的试验点对选定的子因子进行试验。一般来讲，所有开始点和结束点都应进行试验。一般以1/2或1/3比例减少。以下以1/2减少量的矩阵设计：

| 矩阵法 1（1/2设计，减少1/2）　T =测试点 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 剂量 | | 50mg | | | 100mg | | |
| 批次 | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 试验次数(月)（关键点是中间段可减少一半） | 0 | T | T | T | T | T | T |
| | 3 | T | T | | T | | |
| | 6 | | | T | T | | T |
| | 9 | T | T | | | T | |
| | 12 | T | T | T | T | T | T |

84

42

## 第7节：工艺验证的批量、批次的确定

括号法或矩阵法适用的范围

1. 适用于制剂，不适用于API生产。
2. 适用于制剂处方相同或相近的多规格产品，例如：

① 相同粉末混合物、不同填充量的胶囊；同种颗粒压制成的不同规格的片剂；仅微量辅料（如着色剂、矫味剂）有差异的不同规格的口服溶液等。

② 同种容器、不同闭塞物的产品；

③ 容器尺寸或填充量变化，而其它不变的同种包装容器；

3. 如果各规格之间使用了不同的辅料，则不能应用括号法或矩阵法。

85

## 第7节：工艺验证的批量、批次的确定

可使用括号法、矩阵法和分组法的各种验证扩展

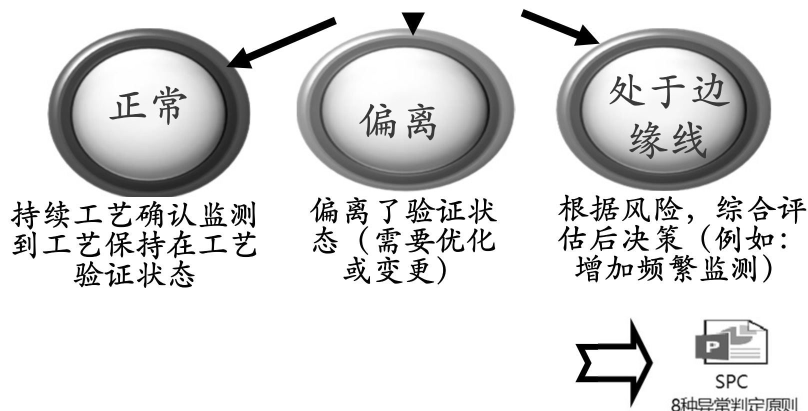
1. PPQ即工艺性能确认（狭义的工艺验证）
2. 不同的批量；
3. 不同的药品剂量规格；
4. 多个同样的设备；
5. 不同尺寸的容器，罐子，或具有相同设计和操作原理的结构相似的或同类的设备；
6. 相同药品的不同小瓶尺寸和/或灌装体积（如最小和最大小瓶尺寸）；
7. 灌装线速度（如最快和最慢线速度）；
8. 产品包装（如瓶子高度或剂量计数）；
9. 生物制品运输验证

86

43

## 第8节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）

持续工艺确认输出结果异常时的处理原则




87

## 第8节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）

### 生产制造的精髓和质量控制的精髓

质量变异：指即使采用相同的原材料、生产工艺和操作方法，但其质量也不能完全相同，这种差异称为变异或波动性。由正常因素造成的质量变异，称为正常质量波动，由异常因素造成的质量变异，称为异常质量波动，质量控制的精髓就是要将正常质量波动控制在一个合理的范围，杜绝异常质量波动。图示见下页PPT。

这种异常质量波动的变异源包括：生产中的各种要素，例如原材料、工艺方法、操作者、机器设备，检验方法和环境等都存在变异性。

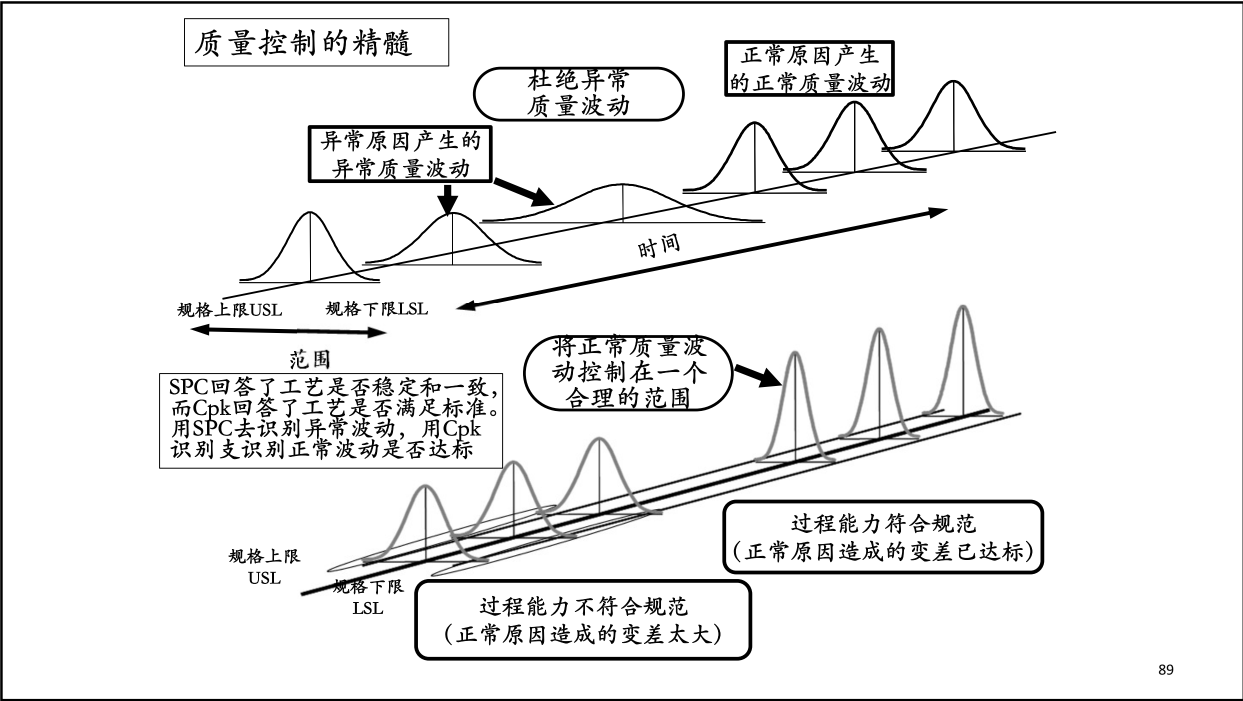
工艺变异性的类型：基于观测：(1) 批内，(2) 批间；基于原因：(1) 一般原因，(2) 特殊原因；

生产制造的精髓——只有减少工艺批内变异性和批间变异性，才能提高产品批内均匀性和批间一致性!

常用统计工具：变异系数（CV）、过程控制图（SPC）、工艺能力指数（Cpk）等。

88

44

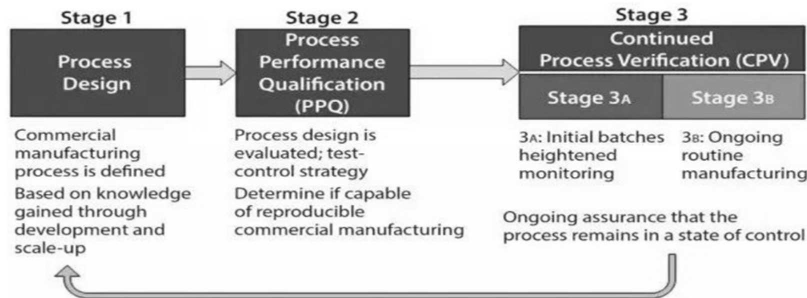



89

## 第8节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）

FDA对持续工艺确认不足发布警告信

FDA对持续工艺确认很重视，在一份对印度制药企业Hetero Labs Limited的警告信中可以看到，FDA批评说该公司没有充分的持续程序来监测工艺以确认生产工艺的稳定性以及药品质量的均一性。




关键点: 是没有做工艺验证第三阶段的持续工艺确认的3A阶段监测

90

45

## 第8节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）

### 持续工艺确认的目标与方法

持续工艺确认的目标：是在商品化生产期间持续保证工艺处于受控状态（已验证状态）。持续工艺确认计划提供一种手段，来确保工艺确认阶段成功后工艺仍处于受控状态。

持续工艺确认的方法：必须建立一个持续工艺确认的计划或方案，去持续和不断监测，收集和分析与产品质量有关的信息和数据，从而使探测出非期望的工艺变异。通过评估工艺性能，发现问题和确定是否采取行动整改，从而使工艺保持受控。持续工艺确认计划还需建立基于事件的审核系统，定期或不定期地修改控制策略。

### 持续工艺确认监测计划的开发

新产品

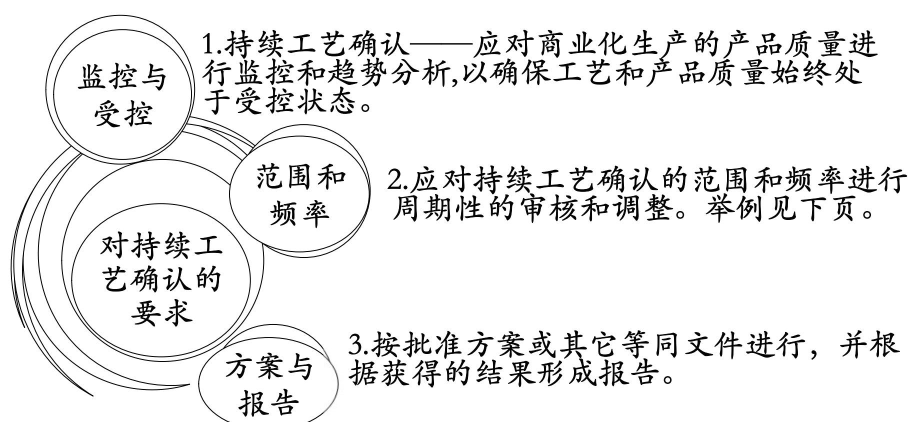
新产品：新产品的持续工艺确认监测计划通常在实施工艺性能确认时建立的。

老产品：老工艺的持续工艺确认监测计划如果工艺稳定无需过多行动。若不稳定应进行大量历史工艺、监控数据的评价，并对工艺变异进行评估，以此为基础进行决策回到基于生命周期工艺验证三个阶段的哪个阶段去。

91

## 第8节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）

### 持续工艺确认




92

46

## 第8节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）

某外资公司的持续工艺确认要点包括

1. 所有新产品上市的第一年内至少应有三批的类似工艺确认（或传统工艺验证）时的完全等同的取样检测；高风险、较复杂、工艺能力低的产品检测应大于三批（可在第二年内做），要检测累积到SOP规定的一定批数。
2. 对持续工艺确认的范围进行周期性的审核和调整，包括监测项目增加或减少；从3a到3b 或从3b到3a阶段的转换；
3. 对持续工艺确认的频率进行周期性的审核和调整，包括半年转换到一年或由一年转换到半年等。

93

## 第8节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）

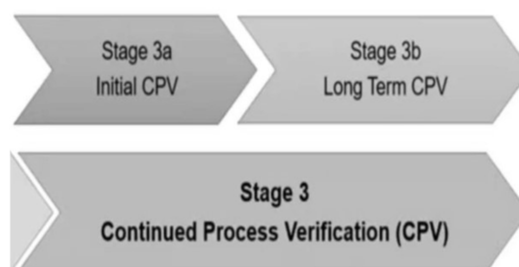
某大型知名CDMO公司持续工艺确认监测计划与报告策略

3a：叫最初CPV。

解释1： 3a批数要做到大于等于25批。挑战——3a是否需要25批、能做到吗?

解释2：3a大于等于25批次才出具报告

挑战——这样做是否存在报告的“马后炮”？额外检测项目等不合格不评估、不报告吗?



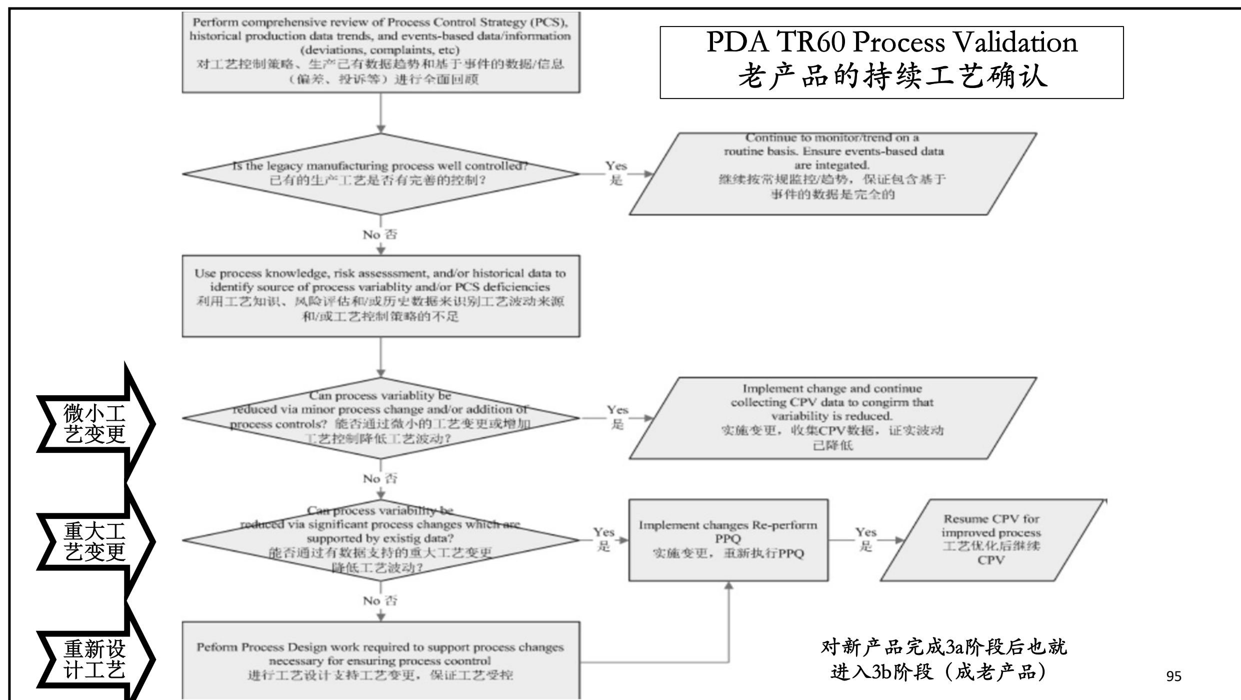

3b：叫长期CPV。

长期CPV（3b）有短期监测计划、长期监测计划和监测报告。短期可能三个月一次；长期监测计划可能一年一次、多年累积一次。

CPV
- 3a report (≥ 25 batches)
- 3b monitoring plan
- 3b report and continual monitoring plan

94

47




# 第8节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）

## 新产品的持续工艺确认

【持续工艺确认】应当按照批准的方案或其它等同文件进行，并根据获得的结果形成相应的报告。必要时，应当使用定量、统计方法对数据进行分析， 详细审查批内和批间变异，应进行周期性评估，确保该工艺维持在验证状态。

【持续工艺确认方案】持续工艺确认方案或其它等同文件通常应考虑的关键要素包括 但不限于:

（1）将被监测或测试类型（如：工艺参数；进厂物料、中间产品或成品的物料属性、OOT/OOS、偏差等）

（2） 取样和测试策略（例如批次，常规与额外取样）

（3） 数据评价方法（如过程控制统计方法）和可接受标准（如适用）；

（4）工艺变更/趋势异常时的处理；例如，返回阶段1/阶段2/在第3阶段持续监测（可能包括增加取样或由3b重新返回3a等）

（5）报告频率（包括频率调整）；

96

第8节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）

某公司产品持续工艺确认计划包括的要素

1）各职能小组的角色和职责;

2）取样与测试策略;

3）数据分析方法的选择与应用;

4）可接受标准;

5）超趋势（OOT）和超标准（OOS）结果处理策略;

6）质量体系内定期审核的要求（如，偏差、变更，物料及产品质量，投诉，设备设施维护状况等）；

7）确定哪些工艺变更/趋势需要追溯或返回到阶段1/阶段2的机制，和哪些情况需要在第3阶段持续监测的机制;

8）重新评估持续工艺确认测试计划的时间（频率调整）等。

97

第8节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）

持续工艺确认进行的监测举例（ PDA TR60 ）

① 1.在商业生产阶段，建立工艺监控计划并进行趋势分析。确保工艺处于控制状态（过程能力指标和趋势分析结果良好）。

② 2.在商业生产阶段进行监控性能指标（如偏差、收率和投诉等）；当数据量少时（如低于20-25）采用工艺耐受等高线（ Process robustness contour plots ）评估；当数据量大于25时，采用工艺性能能力指标，例如过程性能指数CpK评估（请思考本条是否适用于3a批次的统计)。

③ 无论采用什么统计工具，都要证明偏差、收率的波动和投诉等的出现都是生产过程中允许的正常波动，并不否定生产工艺，否则工艺就不处于验证状态。

98

49

## 第8节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）

基于事件的持续工艺确认审核系统

① 1.进入商业生产阶段后，除了建立持续监测计划外，还应需要一个基于事件的审核系统，通过及时分析、评价缺陷投诉、对偏差/变更的调查、工艺偏离报告、生产率差异、引入的原材料报告及不良事件报告、厂房设施/系统设备的日常监测/维护/校准等，来探测变异。

② 2.通过与相关部门评估数据、讨论意料之外的工艺变异，并通过生产协调任何整改和后续行动。反馈机制可以选择立即反馈（或每批次后反馈）、定期反馈（或一系列批次后反馈）。反馈机制应在计划中明确。



工艺验证中的持续工艺确

99

## 第8节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）

推荐某大公司持续工艺确认的操作模式1/2

1.对老产品（认知度高的产品）或者新产品到达3b阶段后，才能将产品质量年报与持续工艺确认二合一。此时产品质量年报的结论中要写明：根据监测数据与结果，本产品的工艺没有发生漂移与偏离，继续处于验证状态，本报告也是本产品的年度持续确认报告。

2.对于新产品（认知度低的产品）要维持工艺确认阶段（2b）的频繁取样（即3a阶段）到一定的批数后（一定批数是指多少批这与产品工艺的复杂性有关，工艺越复杂批数就越多，例如+3；+6）才转为正常的商业化生产的等同取样（3 b阶段）。

3.CPV报告的二种形式：包括了3a的CPV报告（统计包括3a批数+ 3 b批数）；不包括3a的CPV（统计仅仅是3 b批数）。或者说3a阶段的持续工艺确认报告不但包括3a批数，还包括3b时正常批数的数据与结果。

100

50

## 第8节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）

推荐某大公司持续工艺确认的操作模式2/2

4. 持续工艺确认如果监测发现了漂移与偏离，要及时出具产品持续确认报告；如果没有可按年度书写报告。

5. 应对持续工艺确认的范围和频率进行周期性的审核和调整;

（1）范围的审核和调整：包括监测项目增加或减少；从3a到3b 或从3b到3a阶段的转换；更大的范围调整可能与产品质量年报回顾的内容接近。

（2）频率的审核和调整：当持续工艺确认的结果接近验证的边缘状态时或异常时，可能就会从一年一次调整到半年一次；

6. 3a的检测结果原则上不影响产品的放行标准。

101

## 第8节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）

持续工艺验证与产品周期性回顾的异同?

回答:

1）同样是收集数据，前者是自动的、动态的，后者是被动的、过去的；

2）前者可能发现问题早，后者可能一年后才发现问题；

3）前者可能有额外的检测或增加检测频率；后者没有额外的检测或不增加检测频率。

4)产品质量年度回顾（或产品周期性回顾）的范围或项目≥持续工艺验证的范围或项目。

5）在3b阶段二者的报告可以二合一；在3a阶段持续工艺验证报告可以是产品质量年报的附件或补充。

102

51

## 第8节：如何实施持续工艺确认（策略与要点）

### 持续工艺确认如何进行统计分析

1.持续工艺确认的统计分析可以与产品质量年度回顾的统计分析合并进行；

2.通常应每三个月统计一次；

3.当处于验证状态时就不用出具持续工艺确认报告或出具简化报告等，处于非验证状态时才立即出具正式的持续工艺确认报告。

4.趋势分析参考3 σ原则，采用JMP软件进行绘图（Minitab软件现在小企业也有用的）。

5. 控制图分析：控制图中通常有5条线，分别为中心数CL（Central Line），控制上限UCL（Upper Control Limit），控制下限LCL（Lower Control Limit），规格上限USL（Upper Specification Limit）和规格下限LSL（Lower Specification Limit）。

6. 对成品和重要中控关键质量指标的定量检测项目进行过程能力指数（Cpk）的计算。

103

## 第9节：统计方法在工艺验证和生产监测中应用

### 工艺能力 (工艺控制能力)

1. 估计: 工艺能力指数仅在工艺稳定（或在统计学控制状态）时才有意义;
2. 测量:

✓ 可使用经验和判断力，和/或工艺控制图决定一项工艺是否处于统计学控制状态 – 持续控制状态

✓ 大多数工艺能力指数只有在取样量“足够大”情况下才有效: 通常认为至少需要 ≥ 10 – 30 个独立数据

✓ 最小的“可接受”工艺能力标准：不同的行业，公司和产品有不同的考虑和需求 - 风险、成本和产品质量之间的平衡。

104

104

52

## PDA TR 60（图表6.2-1） 统计分析方法和其使用的特定阶段

| Statistical Tool 统计分析工具 | Stage 1 第一阶段 Process Design 工艺设计 | Stage 2 第二阶段 PQ 性能确认 | Stage 3 第三阶段 CPV 持续工艺验证 |
|---|---|---|---|
| Descriptive tatistics – Mean, standard deviation, etc. 描述性统计—平均值，标准偏差等 | X | X | X |
| Statistical Process Control Charts 工艺控制统计图表 | X | X | X |
| Statistical Power and Sample Size Determination 统计能力和样品量大小 | X | X | X |
| Process Capability Study and Capability Indices 工艺能力研究和能力指数 | X | X | X |
| Design of Experiments 实验设计 | X | | |
| Measurement Systems Analysis (Gauge R&R) 检测系统分析（重现性与再现性） | X | | |
| Robust Process Design / Tolerance Analysis / Taguchi Methods 工艺设计的稳定性/耐用性分析/田口方法 | X | | |
| Multi-Vari Chart 多变量图 | X | | |
| Regression and Correlation Analysis 回归与相关分析 | X | | |
| Analysis of Variance (ANOVA) 方差分析（ANOVA） | X | X | X |
| Levene/Brown-Forsyth, Bartlett, Fmax Tests for Variation 列文/布朗-福赛斯,巴特莱特，Fmax测试变化 | X | X | X |
| Hypothesis Tests / Confidence Intervals 假设检验/置信区间 | X | X | X |
| Pareto Analysis 柏拉图分析 | X | | X |
| Acceptance Sampling Plans 验收抽样计划 | | X | X |
| Normal and Nonparametric Tolerance Intervals 正常的和非参数公差间隔 | | X | X |

105

## PDA TR59 统计方法在生产监测中应用
## 何时使用统计工具的建议和意见（部分内容）

| 潜在应用区域 | 统计目的特征 | 数据分布 | 单个控制图 | 范围控制图 | 柱状图 | 工艺能力 | 累积图 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 药品工艺开发 | 相同工艺很少批次 | + | | | − | − | − |
| 商化生产 | 历史数据可获 | | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 稳定性研究 | 多年只有很少数据 | | | | | −− | −− |
| 工艺验证 | 从较小批次中获得大量数据 | + | | | () | + | |
| 持续工艺确认 | 持续获得大量数据 | | ++ | (+) | | (+) | ++ |
| 过程控制IPC | 累积分析1天 | | ++ | 0 | + | | ++ |
| 常规放行检验 | 累积分析1周 | | + | | | 0 | (+) |
| 实时放行检验 | 累积分析1周 | | | + | | + | |
| 年度产品回顾 | 历史评价 | | | ++ | ++ | ++ | |

++表示推荐； +表示有用； O 表示可用； -表示不推荐；--表示没用；（）表示视具体工艺情况

106

53

## 不同类种SPC统计过程控制图的特点与适用场合

| 类别 | 名称 | 符号 | 特点 | 适用场合 |
|---|---|---|---|---|
| 计量型控制图 | 均值-极差控制图 | X-R | 常用，广泛使用。判断工序是否正常效果好，计算R值工作量小 | 适用于产品批量大，而且生产正常，稳定的工序。 |
| | 均值-标准差控制图 | X-S | 常用，判断工序是否正常的效果最好，但计算S值的工作量大 | 适用于产品批量大，而且生产正常，稳定的工序。 |
| | 中位数－极差控制图 | X-R | 计算简便，宜在现场采用，提供信息少，便检出能力差。 | 适用于产品批量大，而且生产正常，稳定的工序。 |
| | 单值－移动极差控制图 | X-MR | 简便省事，能及时判别工序是否处于稳定状态。缺点是不易发现工序分布中心的变化 | 因各种原因（时间或费用）每次只能得到一个数据或尽快发现并清除异常因素 |
| 计数型控制图 | 不合格品数控制图 | NP | 较常用，计算简洁，作业人员易于掌握，样本量较大 | 样本量相等 |
| | 不合格品率控制图 | P | 样本量大，计算量大，控制线凸凹不平，检出能力与样本量有关 | 样本量可以不等 GB17989-2020控制图 |
| | 缺陷数控制图 | C | 较常用，计算简洁，作业人员易于掌握，要求样本量大 | 样本量相等 |
| | 单位缺陷数控制图 | U | 计算量大，控制线凸凹不平，检出能力与样本量N有关 | 样本量可以不等 |

107

## 第10节：如何深度理解关键工艺步骤、COA和CPP

注册文件要求申报关键工艺步骤，什么是关键工艺步骤，请判断下列表述是否正确?

1. 对安全、质量和可控制性影响大的工艺步骤是关键工艺步骤
2. 对质量属性或工艺有效性影响大的工艺步骤是关键工艺步骤
3. 包含关键工艺参数的生产步骤是关键工艺步骤
4. 关键工艺参数存在于关键工艺步骤中，工艺验证的重点应放在关键工艺步骤
5. 不含关键工艺参数的步骤不是关键工艺步骤,
6. 关键工艺步骤不一定含关键工艺参数
7. 关键工艺步骤与设备先进性无关，但关键工艺参数是设备有关

108

54

## 关键工艺步骤包括哪些步骤

1.口服固体（制粒、搅拌、混合、压片等）
2.口服或外用液体产品（搅拌、储存、过滤、分装、密封等）
3.膏类产品（均质、搅拌、分装、密封等）
4.原料药（各步合成反应、精制、烘干、包装等）
5.无菌产品（灭菌、过滤、灌装、培养基无菌灌装等）
6.生产过程使用的清洁工艺；
7.生产过程中使用的消毒剂与消毒效果；
8.生物药原液的培养，提取，精制，过滤。

关键工艺参数存在于关键工艺步骤中，工艺验证的重点应放在关键工艺步骤中。关键工艺步骤包括：

- 任何改变产品形状的步骤；
- 所有影响产品均一性的步骤
- 所有影响鉴定、纯度或含量的步骤；
- 延长储存期的步骤。

API生产中的关键步骤举例

一、EMA ASMF技术指南 - 关键工艺步骤
(CPMP/QWP/130/96, REV 1 -2003)

**3.2.S 2.4 关键步骤和中间体的控制**

**关键步骤举例**：
1) 多组分混合步骤;
2) 转相或分相步骤;
3) 含关键温度或pH控制点的步骤;
4) 引入重要分子结构片段或发生化学转化的各中间步骤；
5) 引入或去除重要杂质的各中间步骤;
6) 最终精制步骤。

**通常包括**对API的固态性质和均一性有影响的步骤，**尤其用于制备固体制剂时，会影响其溶出度，进而影响生物等效性。**

## 如何深度理解与应用CPP和CQA

判断下列哪些指标属CQA，哪些是CPP
或哪些属质量属性哪些属工艺参数

1）崩解时限(最终产品不检，只检溶出度）；
2）片重差异(最终产品不检，只检含量均匀度）；
3）片剂的硬度;
4）片剂的脆碎度;
5）颗粒的松密度;
6）某批产品的总收率;
7）物料平衡的结果;
8) 灌装液的pH值;
9）上下冲压力。
10）配液调节的pH允许范围，
11) 总收率允评的范围；
12）物料平衡允许的范围！

关键质量属性（CQA）：产品的物理、化学、生物或微生物性质或特征，在适当的限度，范围或分布之内，以确保预期的产品质量。

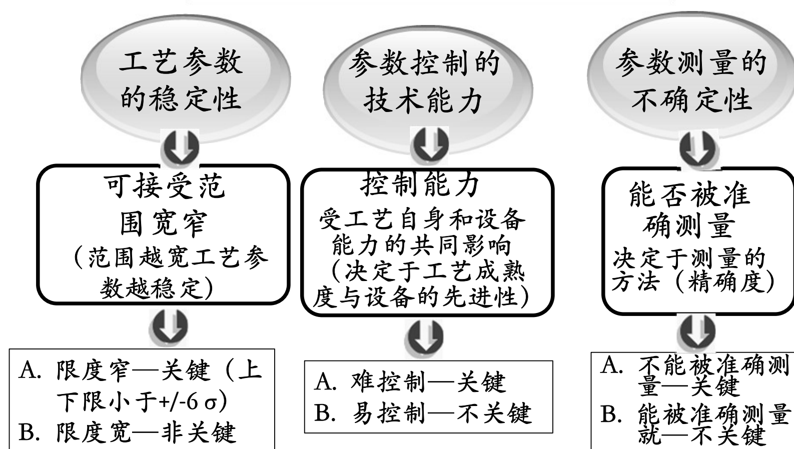
关键质量属性（CQA）：经评价有可能影响产品质量或工艺有效性的属性或特征。例如：粒度、纯度、多晶型，溶出度、含量、外观或均一性。

关键工艺参数（CPP）：经评估有可能影响产品质量或工艺有效性的工艺参数。简单来说：影响药品关键质量属性的工艺参数

110

## 第10节：如何深度理解关键工艺步骤、COA和CPP

CPP评估标准（有三个关键要素）




确定标准：三个因素中只要有一个A可能就是CPP

111

## 第11节：工艺验证中难点困惑与对策

工艺验证批记录问题

用于工艺验证的批记录有二种模式：工艺验证专用批记录和完全与商业化生产批记录相同的模式。要注意以下关键操作点：

---和日常生产批记录可能不一样；

---包含更多的取样和监控操作；

---部分操作中断点，和日常生产不一样；

---若与商业化生产批记录完全相同时，可使用增加附页的方式 来处理；

---是否放行，要考虑产品特点和地区法规；

---可以采用不同的编号体系。

112

56

## 第11节：工艺验证中难点困惑与对策

### 工艺验证中的偏差处理

1. 偏差记录：任何与验证方案和批记录规定的要求发生的偏离都应进行记录或调查，包括偏差和OOS。
2. 工艺验证过程中发生偏差（验证还没完成）：如果偏差不涉及工艺本身，是支撑条件发生偏差，不否决工艺，比如停电等因素，只需要按照流程处理后继续进行工艺验证；如果涉及工艺可能会中止本批次的工艺验证。
3. 工艺验证批次发生偏差+最终产品合格：1）如果偏差根源是属于非工艺因素导致的偏差（例如设备故障或操作失误等），本验证批属于通过批次。2）如果发生了非关键工艺参数超标的偏差，其根源也是由于设备故障或人为失误造成的，也不否定工艺，本验证批也属于通过批次。3）如果发生了CPP短暂超标的偏差，其根源也是由于设备故障或人为失误造成，需要风险评估决定，有可能本验证批次也属验证通过批次。

113

## 第11节：工艺验证中难点困惑与对策

### 工艺验证中的偏差处理

4. 验证批次无偏差或有偏差（包括中控项目不合格）+最终产品不合格：否决工艺，需要重新设计工艺后验证（最终产品不合格包括产品的额外检测项目不合格）；
5. 中控项目不合格：1）如果验证批中控项目检测超标（包括额外增加的中控项目超标），经过调查是设备故障或操作失误造成的，纠正后重新检测中控项目合格，而且最终产品合格，本验证批次合格通过。2）如果中间体检测超过限度，找不到原因，最终产品合格，本验证批不通过，需要重新研究与设定中间体检测标准限度后重新验证。
6. 工艺验证的连续批次：1）工艺验证的连续批次是指本产品的工艺连续（以特定情况下中间插入生产其他产品举例说明）；2）如果是由于非工艺因素导致的偏差（例如设备故障，操作失误等）出现不合格批次，补做一批也算与前面批次的连续（PDA42 蛋白生产的工艺验证）。3）工艺验证中如果出现偏差导致最终产品不合格，如果偏差根源是由工艺造成的，连续就被中断，就要重新设计工艺后重新进行连续三批的工艺验证。

114

57

## 第11节：工艺验证中难点困惑与对策

**验证工艺是否需要验证参数的上下限**

1. 工艺验证只需要验证工艺参数设定值, 并不需要验证所有可接受范围或所有极限值。

例1：制剂混合工艺搅拌速度：300 ± 30 RPM; 混合温度: 15 ± 5 °C；那么工艺验证参数设定：搅拌速度 300 RPM; 混合温度15 °C。

例2: 制剂混合工艺搅拌均匀性：1,000 L 制剂罐；搅拌时间 = 30分钟。验证采样设定：搅拌时间 30分钟后, 在制剂罐顶部, 中部和底部采样，而并不需要在搅拌时间 0, 5, 10, 20, 30分钟采样。

2. 工艺参数范围应在工艺设计、开发和放大时进行研究和确定! 并不是不做，而是在工艺验证之前做!

3. 研发时没做那么应在PQ时做（研发时做了但不能传递的，PQ时也要做）。假设PQ时没做，在工艺验证时若三个批次能覆盖各种上下限的组合就做，若不能就不需要做。能覆盖包括：批量、压片速度等。

115

## 第11节：工艺验证中难点困惑与对策



无菌产品验证主要内容举例

**什么情况下可以将PQ与PV或PQ与OQ合并进行?**

法规支持：在某些情况下可以将PQ与OQ或PV结合进行（GMP附件《确认与验证》第17条）；

PQ与OQ合并条件（不限于此）：（1）相对简单的设施或设备；（2）某些检验设备, 并不是所有设备都要做PQ，例如检验设备或计量设备;（3）OQ和PQ不易做严格划分的或者没有PQ(如软件系统的验证等)；（4）OQ或PQ项目较少经过审核和评估允许进行合并。

PQ与PV合并条件（不限于此）：（1）相对简单的某些非无菌设施与设备；（2）难以找到合适的模拟物料，如生物制品纯化设备的验证；（3）比较成熟的设备的工艺，经过评估允许PQ与PV合并的；（4）PQ需要操作的批量较大或物料价值较高，经过评估和批准的测试；（5）API生产中多数情况可以PQ与PV合并进行。

116

58

## 第11节：工艺验证中难点困惑与对策

同一生产岗位有多台相同型号的设备，如何验证?

- 设备的等同性评估报告（例如冻干机、烘箱、发酵罐）
- 采用3+1的模式或其它科学合理的方法（若有三台相同的冻干机，每台做一批工艺验证的操作是不可接受的）；
- 或可采用3+N-1的方法，如有3个相同设备，在一台设备上做3批，在其他设备上各做一批，总共 5 批。

同一生产岗位有多台不同大小的设备，如何验证?

- 设备最差条件评估（例如配液罐、总混设备等）
- 采用最坏条件模式进行验证（也有公司采用3+1模式）

117

## 第11节：工艺验证中难点困惑与对策

工艺验证方案和报告

1. 产品类别不同可能工艺验证方案也不同（合成API/发酵API/原液/ 无菌产品/固体制剂等）
2. 产品销售国不同，GMP要求也可能不同（WHO、中国、欧盟），应符合各自的要求;
3. 工艺验证（工艺确认）方案与持续工艺确认方案不同;
4. 各验证方案不同其验证报告或确认报告也不同。
5. FDA的工艺性能确认（PPQ或工艺确认）要求在验证方案中规定:应有一个更严格的检查（例如数量或次数等）、更高标准的取样（例如频率多、取样多等）和额外项目测试。检查和检测的水平应足以确认在加工产品的质量均一性。

118

59

## GMP附件确认与验证第25条要求的工艺验证方案内容

1. 工艺的简短描述（包括批量等）；
2. 关键质量属性的概述及可接受限度；
3. 关键工艺参数的概述及其范围；
4. 应当进行验证的其他质量属性（非关键）和工艺参数的概述；
5. 所要使用的主要的设备、设施清单以及它们的校准状态；
6. 成品放行的质量标准；
7. 相应的检验方法清单；
8. 中间控制参数及其范围；
9. 拟进行的额外试验，以及测试项目的可接受标准，和已验证的用于测试的分析方法；
10. 取样方法及计划；
11. 记录和评估结果的方法（包括偏差处理）；
12. 职能部门和职责；
13. 建议的时间进度表。

1 背景和目的
  1.1 背景
  1.2 目的
2 验证方法
3 范围
4 职责
  4.1 技术部/生产车间
  4.2 API QA/API QC
  4.3 生产、质量负责人
5 工艺描述
6 工艺验证验收标准
7 工艺验证方案执行必备条件
  7.1 工艺规程
  7.2 关键质量属性和关键工艺参数
  7.3 原材料质量标准
  7.4 中间体质量标准
  7.5 成品质量标准
  7.6 生产用设备设施验证检查
  7.7 分析方法验证检查
  7.8 计算机系统验证检查
  7.9 参考 SOP
  7.10 人员培训
8 风险分析
9 工艺验证方案执行
  9.1 原材料质量检查
  9.2 工艺步骤分析和取样计划
  9.3 其他验证项目
  9.4 工艺验证计划
10 稳定性
11 验证批放行条件
12 工艺验证文件记录
  12.1 验证方案
  12.2 验证总结报告
  12.3 原始批记录
  12.4 所有分析测试结果（原料、中间体、产品）
13 参考文件
14 版本历史

请分析该工艺验证方案是否合规

## 第11节：工艺验证中难点困惑与对策

### 工艺验证的批量问题

1.工艺验证的批量：通常是商业批。特定情况下最小批量为商业化生产的1/10（例如销售批就是中试批）；

2.工艺验证的批量应该可以对工艺给予充分的展示，展示工艺的生产能力（优点与缺点）。

3. 可能有多个批量（可以适当考虑括号法）。

### API工艺验证前的准备应注意什么

1. 准备好有关文件，如生产操作SOP、工艺规程、空白批记录、有关检验标准及检验SOP、工艺验证方案。
2. 确认设备的性能指标符合工艺要求，必要时须用溶剂在生产设备上获取性能参数。
3. 对放大生产可能存在工艺参数严重偏差的工艺，须在车间完成试验批后，方能制订工艺验证方案。
4. 参加首次工艺验证的主要人员，最好是进行实验室研究的技术人员，对工艺要有全面的科学理解。
5. 接受批准前动态检查的生产人员，按现行规定须生产车间人员

120

## 第11节：工艺验证中难点困惑与对策




API产品的溶剂回收与套用

1. 溶剂回收与套用：要有API工艺验证或数据支持。例如：回收套用比例和套用次数要有数据支持；无限次套用是绝对不可以的。
2. 如何使用: 在原产品原工序使用或之前的工序使用。
3. 回收溶剂的质量标准制定: 若回收溶剂的质量标准低于新鲜溶剂的质量标准，那么必须限定在相同产品工艺中使用。
4. 回收溶液的日常检测: 回收溶剂如果只用于同一产品同一工序，日常检测仅做如性状，折光率或比重即可；如果用于其它产品就应GC来做，要控制可能存在的其它溶剂。特别是一类和二类残留溶剂更要严格控制。
5. 回收溶剂的禁用：重结晶/其他产品/相同产品后续工序等。不同产品相同的回收溶媒是不能混用的。
6. 返工与多次结晶:经常性的返工和结晶建议纳入正常的生产工艺之中;
7. 注册要求：溶剂回收与套用应在上报的注册文件中加以说明或承诺后续补充，得到注册批准或认可才能实施。
8. API的混批： API小批变大批；小批要求/有效期要求/检验内容(考察含量、杂质和堆积密度或颗粒度）。

121

## 第11节：工艺验证中难点困惑与对策

溶剂回收要考虑的要素

1. 回收工艺;
2. 回收溶剂批号的制定规则;
3. 过程和质量监控方案;
4. 回收溶剂的质量标准;
5. 回收溶剂的均一性与取样;
6. 溶剂的套用次数;
7. 使用时回收溶剂与新鲜溶剂的配比;
8. 回收溶剂的使用工序和使用期限;
9. 使用回收溶剂与使用新鲜溶剂生产的产品的质量对比。

122

61

## 第11节：工艺验证中难点困惑与对策

### 母液回收与套用的基本原则

1. 母液是结晶或分离后剩下的残留液。所以母液回收与套用包括母液和过滤液。
2. 母液分粗品母液、精制母液和重结晶母液。通常制药行业的母液回收与套用多指后端二个母液的回收，化工行业会包括所有三个阶段的母液回收与套用。因为粗品母液可能含有更好的未反应的物料、中间体和杂质。
3. 原料药制药行业通常不会用（或很小用）母液直接套用到下个批次中（化工行业存在），而是从单批或多批母液中获得的中间体或原料药作为精品套用到下一批次的同一岗位或前一岗位中。
4. 母液的回收与套用有二种方法：1）单批套用：从上一批母液回收的物质套用到下一批中；2）多批套用：多批母液集中处理回收后套用到后一批次中。某公司规定单批套用不超过三次，多批套用不超过二次。

123

## 第11节：工艺验证中难点困惑与对策

### 母液回收与套用的基本原则

5. 不论使用哪种方法进行母液的回收与套用都要制定操作规程（例如必要的工艺步骤和参数）、制定回收物质的适当质量标准，并有完整和可追溯的回收与套用记录（包括定期的取样和检测记录）。
6. 对结晶工序的母液进行回收时，回收的物料一般要返回到上一步脱色工艺。
7. 母液回收与套用要有工艺研究或工艺验证的支持或覆盖，并能保证产品质量。
8. 连续生产套用母液，一般情况下需要增加对连续生产最后的批次（被认为套用最多杂质累积最高）进行最少三次验证；使用回收物料应验证对产品质量的影响，重点考察杂质状况和套用周期、数量的关系，保证生产产品满足质量标准的要求和产品批间的一致性。

124

## 第11节：工艺验证中的难点与对策

2b或3a阶段要求更高标准的取样和额外测试的依据与标准？

工艺验证中取样项目与频率应多于日常生产要求的依据？

1. FDA工艺验证指南取样要求——会有一个更严格的检查、更高标准的取样和额外项目测试。

2. 中国GMP附件确认与验证第25条要求的工艺验证方案包括内容(共有13条)：拟进行的额外试验，以及测试项目的可接受标准，和已验证的用于测试的分析方法；

工艺验证中更高标准的取样和额外测试如何制定标准?

1. 并不要求每个工艺步骤都是这样；2. 担忧什么额外检测什么（例如对工艺的担忧，对设备、工艺与场地的变更引发的担忧而增加检测项目或内容等）；3. 可能包括起始物料/中间体/产品其他质量属性，例如粒度、堆密度、PH、电导、均匀性（总混设定时间的10个取样；设定温度烘干的多点取样）、微生物、内毒素、残留、相关杂质等；4. 合格标准按行业共认的合格标准去制定。

125

## 第11节：工艺验证中难点困惑与对策

工艺验证如何覆盖回收尾料?

1. 尾料与零头都属于合格产品，对其回收并未违反规范要求。
2. 生产结束后产生的尾料粉头应及时装入洁净的容器中，注明品名、规格、批号、重量（数量）、生产日期、操作人及复核人等，送入中间站保存并做记录，报送车间工艺技术员。
3. 尾料回收不同于返工，尾料只是作为合格的中间产品参与其后的工艺过程，不可回到之前的工艺过程。
4. 尾料回收的关键是，必须确保其为无污染的合格产品。使用回收情况应在批记录中有明确记录。为防止有效期变短，因此只要将在一个月之内的尾料进行回收利用，并不影响有效期的确定（有效期一般是按月计算）
5. 尾料处理应有工艺验证支持或覆盖；
6. 尾料较少、廉洁可不回收。

问：为什么工艺验证（PPQ）比商业化生产会有更多的检查、检测和额外检测?

答：工艺确认（PPQ）是确认批内的均一性和批间一致的，所以会有一个更多的检查、检测和额外项目检测，而商业化的检测是证明产品是否符合放行标准，二者目的不同，所以操作也不同。

126

63

## 第12节： 无菌产品工艺验证特定要求和面临的困惑与对策

### 无菌产品无菌验证难点与要点

无菌产品工艺验证中特定要求

(1)灭菌工艺验证（微生物挑战试验）

(2)无菌工艺验证（无菌过滤、培养基灌装）

(3)消毒剂清毒效果验证；

(4)无菌检测方法验证；

(5)保留时间验证；

(6)更衣程序验证等（进入B级区的标准是三次更衣成功，每年参加一批培养基灌装）等

无菌验证难点

(1) 无菌粉针培养基灌装执行方案的选择；

(2)生物指示剂BI的D值测定；

(3)培养基配制后是否需要预先除菌处理的要求；

(4)培养基灌装执行偏差；

(5)如何寻找合理的灭菌循环及参数；

(6)无菌验证失败的调查等；

无菌验证要点

(1) 文件模板；

(2)无菌保持时间的挑战；

(3) 培养基灌装后残留；

(4) 饱和蒸汽质量检测及BD测试；

(5) 平衡时间；

(6) 手工清洁与在线清洁；

(7) 消毒剂残留对试剂、样品或产品的影响；

(8) VHP灭菌或消毒验证等

127

## 第12节： 无菌产品工艺验证特定要求和面临的困惑与对策

### 法规对除菌过滤器使用前后完整性测试要求

产品灭菌工艺验证的注意事项

1）灭菌前微生物负荷（数量、种类）；

2）每类微生物D值的测定；

3）平衡时间；

4）灭菌压力和温度的关系；

5） 腔室定期检漏；

6） 温度、压力的记录保存；

7） 应当定期对灭菌工艺的有效性进行再验证（每年至少一次）。

| 法规机构 | 使用前完整性 | | 使用后完整性 |
|---|---|---|---|
| | 灭菌前 | 灭菌后 | |
| EU | 无要求 | 强制 | 强制 |
| WHO | 无要求 | 强制 | 强制 |
| US FDA | 可选 | | 强制 |
| NMPA | 可选 | | 强制 |
| PMDA | 风险评估（已开始采用EU标准） | | 强制 |
| Korea FDA | 强制 | | 强制 |
| India FDA | 强制 | | 强制 |

* 不锈钢过滤线和一次性过滤系统的灭菌后使用前均仍然是基于风险评估的方式，不是强制要求。

128

64

## 第12节：无菌产品工艺验证特定要求和面临的困惑与对策

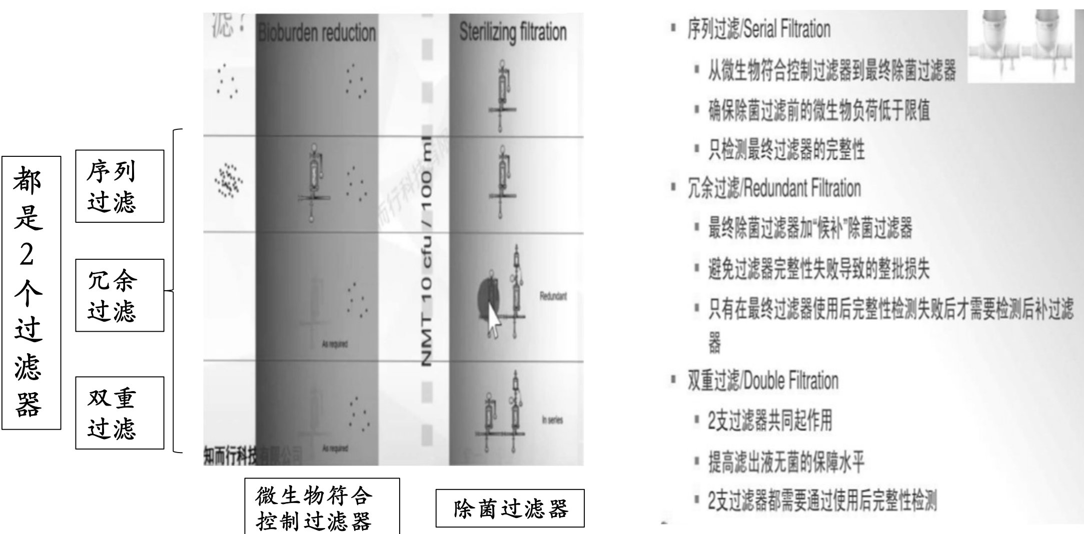
### 序列、冗余和双重过滤的区别

1. 序列过滤(Serial Filtration)：通常通过两个或以上相同或递减孔径的过滤方式，统称为序列过滤。特点：有顺序
2. 冗余过滤(Redundant Filtration)：序列过滤系统中，在最终除菌过滤器前增加一个除菌级过滤器，并且确保两个过滤器之间无菌，以及控制前一个过滤器前的介质微生物污染水平小于等于10cfu/100ml，这种情况下称为冗余过滤系统。冗余过滤系统中，接近灌装点的过滤器称为主过滤器，其前端的过滤器则称为冗余过滤器。冗余过滤系统使用后，如果主过滤器完整性测试通过，则冗余过滤器不需要进行完整性测试；如果主过滤器完整性测试失败，冗余过滤器必须通过完整性测试。特点：多余，通常情况下使用后不检测冗余过滤器的完整性。
3. 双重过滤器（Double Filtration)：是指在过滤工艺中经过验证需要两个或以上的除菌级过滤器才能达到除菌效果的系统，那么这一系列的过滤器被认为是一个除菌单元，在使用后两个过滤器必须全部通过完整性测试。特点：双重。

129

## 序列、冗余和双重过滤的区别

二者关系 Millipore　　　　三者关系 Pall




130

65

## 第12节： 无菌产品工艺验证特定要求和面临的困惑与对策

无菌操作需要控制的时间限度

| 欧盟无菌产品生产 |
| --- |
| 1.设备、部件和容器的清洁、干燥和灭菌之间的时间 |
| 2.在灌装/组装之前和期间，已灭菌设备、组件和容器的保存时间； |
| 3.溶液配制开始与其灭菌或过滤之间的时间。 |
| 4.无菌组装的时间 |
| 5.灌装时长 |
| 6.密封前已灭菌容器和封闭部件在关键操作区（包括灌装区）的最长暴露时间 |

某公司对工序时间的极限值验证

1. 先进行工序时间设定；
2. 在三个验证批次中选择一批，按设定时间进行操作；
3. 其他两个验证批次按实际运行时间实施操作。

131

## 第12节： 无菌产品工艺验证特定要求和面临的困惑与对策

培养基灌装试验中如何判断哪些灌装样品不需要进行培养?

- 破损，影响到密封性的样品；
- 完整性测试（泄漏测试）失败的样品；
- 文件中明确规定予以丢弃的中控测试样品；
- 设备自动剔除的样品；
- 文件中明确规定，每次干扰后应予手工剔除的样品（规定应详细、明确，并需证明其可操作性和稳定可信性）
- 剔除的样品应进行记录并注明丢弃原因。

132

66

## 第12节： 无菌产品工艺验证特定要求和面临的困惑与对策

**培养基灌装试验中模拟实际无菌生产过程中的最差状况应包括哪几个方面?**

1.时间代表性： 应选择正常工作阶段的不同时间间隔，并考虑可能的中断、换班。培养基灌装应持续足够长的时间，覆盖允许的工艺时间限度，并包括实际加工中最常发生的操作。

2.操作代表性： 根据实际生产中可能发生的动作或操作来设计培养基灌装试验中发生的、允许和禁止的干预事件的一览表，并在试验中进行模拟。

3.运行代表性：应模拟包括“最差状况”的生产条件下进行培养基灌装。（如：最大干预次数、模拟的加卸料、可能的生产线停机的纠正、灌装针/管的调整和更换、人工轧盖、在线过滤器的更换以及所用人员的数量等）

133

## 第12节： 无菌产品工艺验证特定要求和面临的困惑与对策

**培养基灌装方案设计要考虑那些风险?**

1. 灌装时间
2. 干扰活动（时间、次数、种类包括停机、维修、调整）
3. 冻干过程
4. 设备装配（如灌装前的装机）
5. 人员数量及其活动
6. 无菌操作（如各种无菌部件操作、产品转移）
7. 不同班次轮换，着装更换
8. 生产中出现的无菌管道连接
9. 无菌样品取样
10. 灌装速度
11. 重量检查
12. 容器密闭性（大小、种类、与设备匹配程度）
13. 某些特殊操作（如进行清洁前的操作）

134

67

## 第12节： 无菌产品工艺验证特定要求和面临的困惑与对策

如何对培养基灌装试验中的干预进行设计？

1. 考虑到最差状况，涵盖整个生产周期，包括换班、连续生产等
2. 所有干预应经预先批准和文件化，干预描述、发生时间、频率、持续时间、受影响的瓶数等;
3. 常规干预每次培养基灌装都要模拟，非常规干预可每年一次。
4. 干预的设计：1）所有干预都应是预先设定和进行记录；2）正常的干预设计包括每班次都会发生（灌封线装配，称量调节，加胶塞/铝盖，处理倒瓶，中控取样，环境监测，手工补充轧盖等）；3）非正常的干预的设计包括：非正常情况才会发生（设备故障，灌封线堵塞，轨道调节，拆卸/替换破损的部件）
5. 干预数量：干扰的次数应该不少于正常生产时发生的次数
6. 干预设计必须是：1）规定动作；2）标准动作；3）非自选动作。

135

## 第12节： 无菌产品工艺验证特定要求和面临的困惑与对策

冻干工艺干预设计举例

1. 设备组装
2. 加入胶塞
3. 取出卡住的胶塞
4. 取走倒下的玻瓶
5. 手工装载到冻干机
6. 放置热电偶
7. 环境监测-放置和取走培养皿
8. 操作人员进出及更衣
9. 不同区域玻瓶破碎
10. 设备故障
11. 更换灌装针头
12. 灌装针头位置调整
13. 自动称量故障
14. 自动加塞故障

在培养基灌装试验中，是否必须进行录像？录像的保存期需要多长?

1.不是必需的，录像仅是一种可选的辅助调查和培训手段。

2.如果采用了录像措施，也仅作为公司内部的资料（如同内部审计报告），不必向检查员出示。

3.公司应有文件规定，什么情况下要进行录像，录像的储存时间等

136

68

## 第12节： 无菌产品工艺验证特定要求和面临的困惑与对策

问1：培养基灌装试验中，什么情况下需要厌氧工艺的模拟灌装实验?

1 答：1）产品中冲氮，并且氧气浓度低于0.1%属于厌氧条件时；2）如果在环境监测样品或无菌试验中检出厌氧菌时；3）有公司认为即使常规无菌工艺，也应定期使用硫乙醇酸盐培养基进行厌氧工艺模拟实验或在模拟过程中进行培养基的切换。

2 问2：培养基灌装试验中的样品是否需要在培养过程中进行反转?

答：不需要。培养基灌装的样品应在开始培养前使培养基充分接触到内部各个表面，开始培养后不应再进行反转等干扰。除非开始前没有进行充分接触操作。

3 问3：是否需要模拟停电?

答：通常不需要（因为难以制定一个停电的标准），也有些企业也模拟的（例如在灌装时停电7分钟，来电后将所有暴露的中间产品去除后，环境检测合格，持续进行，若最后结果合格，就可以定以后停电5分内，不需要因停电而中止生产）。

137

## 第12节： 无菌产品工艺验证特定要求和面临的困惑与对策

问4：培养基灌装试验中，灌装速度和瓶子规格的关系?

1.最大的瓶子规格，最慢的速度(最大暴露时间)；

2. 最小的瓶子规格，最快的速度(很难操作,更容易出现生产异常情况，增加人为干预的机会)

问5：无菌产品的密封性验证一般每次取样量是多少，再验证的周期是多少?

答：可以从压盖线上从开始、中间、结束各取至少10瓶进行试验，再验证一般一年可进行一次。

问6：什么情况下，可以认为培养基灌装试验失败?

1. 阳性对照失败或培养基促生长实验失败(实验的原因or 培养基的原因)

2.工艺过程中在无菌操作区发生重大偏差，如停电，高效过滤器损坏等

3 .培养条件不正确（培养基瓶没有放在20－25℃下培养7天，然后在30－35℃下再培养7 天）

138

69

## 第12节：无菌产品工艺验证特定要求和面临的困惑与对策

问7：无菌产品每年均系统地进行无菌保证工艺再验证，包括哪些？

答：包括：1）灭菌设备的灭菌效果验证，例如灭菌设备的热分布试验（空载热分布和装载热分布）、热穿透试验和微生物挑战试验；2）培养基模拟灌装试验等

问8：培养基灌装试验中，污染瓶的调查包括哪些方面？

1. 环境和人员监测数据
2. 灭菌记录和设备校验记录
3. 无菌区及设施的清洁和消毒记录
4. 无菌区生产操作人员/辅助人员培训记录
5. 高效过滤器完整性测试记录
6. 压差记录
7. 无菌过滤器的完整性测试记录
8. 鉴定污染菌
9. 培养前丢弃的培养基瓶的缺陷类型
10. 在阳性瓶灌装时所模拟的干扰过程
11. 在培养基灌装时发生的任何偏差和非正常事件

139

## 第13节：生物药工艺验证特定要求和面临的困惑与对策

关键点控制

1.工艺确认包括：收获前上游工艺确认:包括接种、细胞培养和收获；收获后下游工艺确认：中间体浓缩、提取、纯化；杂质和病毒清除等；

2.生物药的无菌工艺验证：例如无菌过滤、培养基灌装、无菌检测方法验证等与化学相同；

3. 返工Reprocessing：对于生物制品返工仅限于由于设备故障导致的根源，例如设备故障需要重新过渡或重新浓缩步骤，来源PDA TR 14

4. 后续变更需要的工艺验证：工艺改变；利用新技术（例如PAT）；生产场地变更；设备变更；原材料变更；规模变更等。

工艺验证中要求的实验项目包括：

– 病毒清除
– 杂质清除
– 工艺一致性
– 工艺中间体稳定性
– 工艺溶液稳定性
– 药物活性成分灌封、冻干、解冻、保存
– 混合（产品和工艺溶液）
– 层析介质和再生过滤膜使用周期验证




140

70

## 第13节：生物药工艺验证特定要求和面临的困惑与对策

### 小规模层析柱研究与层析工艺验证对比和条件

| 小规模层析柱研究与商业化规模柱工艺验证对比 | | |
|---|---|---|
| 研究内容 | 小规模 | 商业化规模 |
| 填料寿命 | 前瞻性研究 | 核实或确认 |
| 填料清洁 | 前瞻性研究 | 核实或确认 |
| 病毒清除验证 | 只在小规格条件开展 | 不适用 |
| 杂质清除 | 前瞻性研究 | 核实或确认 |
| 杂质加样研究 | 只在小规格条件开展 | 不适用 |

| 层析工艺验证先决条件：1）论证小规模与商业化规模的等效性；2）选择色谱柱功能选择用于证明缩小比例与生产规模等效的性能参数 | | |
|---|---|---|
| 参数 | 商业生产柱 | 小规模柱 |
| 直径 | 100cm | 1cm |
| 柱床高度 | 18cm | 18cm |
| 柱床体积 | 141380ml | 14ml |
| 缩小规模因子 | --- | 10000 |
| 线速度 | 150cm/h =19.6L/min | 150cm/h =2ml/min |
| 加载密度 | 40mg/ml | 40mg/ml |



小规模层析柱研究与层析工艺验证对比

141

## 第13节：生物药工艺验证特定要求和面临的困惑与对策

### 如何从PDA42蛋白质生产工艺验证扩展到各步验证活动（层析）

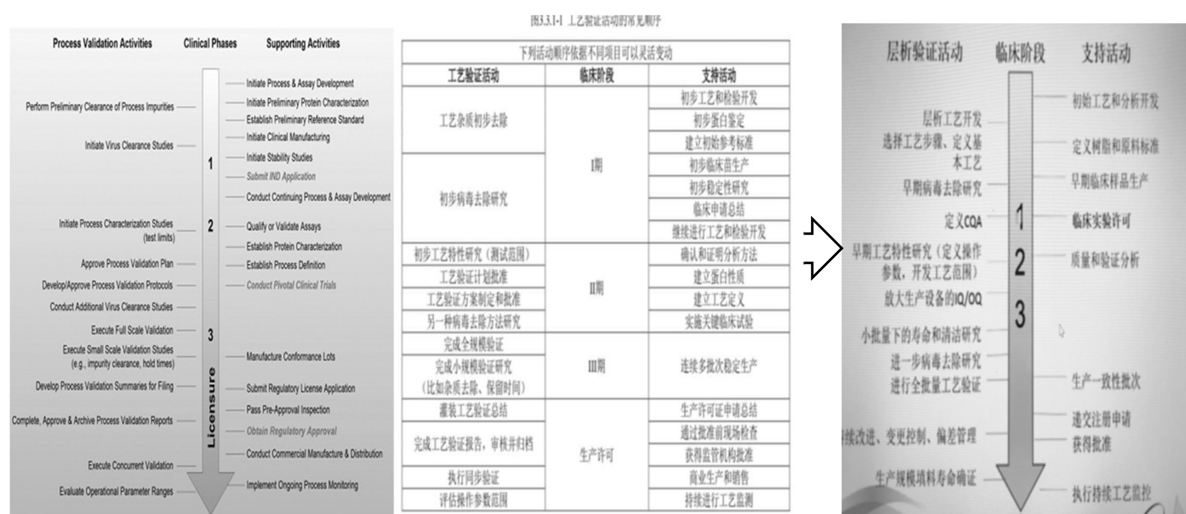



图3.3.1-1 工艺验证活动的常见顺序

| 下列活动顺序依据不同项目可以灵活变动 | | |
|---|---|---|
| 工艺验证活动 | 临床阶段 | 支持活动 |
| 工艺杂质初步去除 | I期 | 初步工艺和检验开发 |
| | | 初步蛋白鉴定 |
| | | 建立初始参考标准 |
| 初步病毒去除研究 | | 初步临床苗生产 |
| | | 初步稳定性研究 |
| | | 临床申请总结 |
| | | 继续进行工艺和检验开发 |
| 初步工艺特性研究（测试范围） | II期 | 确认和证明分析方法 |
| 工艺验证计划批准 | | 建立蛋白性质 |
| 工艺验证方案制定和批准 | | 建立工艺定义 |
| 另一种病毒去除方法研究 | | 实施关键临床试验 |
| 完成全规模验证 | III期 | 连续多批次稳定生产 |
| 完成小规模验证研究（比如杂质去除、保留时间） | | |
| 灌装工艺验证总结 | 生产许可 | 生产许可证申请总结 |
| 完成工艺验证报告，审核并归档 | | 通过批准前现场检查 |
| | | 获得监管机构批准 |
| 执行同步验证 | | 商业生产和销售 |
| 评估操作参数范围 | | 持续进行工艺监测 |



142

71

## 第14节：细胞治疗产品工艺验证特定要求与业界思路

《GMP附录-细胞治疗产品》（征求意见稿）

培养基模拟试验: 要按照《GMP附录-细胞治疗产品》（征求意见稿）第26条进行培养基模拟试验。

工艺验证: 要按照《GMP附录-细胞治疗产品》（征求意见稿）第27和28条进行工艺验证，可按27条实施同步验证（仅适用于供体为自体细胞）。若工艺验证采用健康志愿者的供体材料，此时这类产品通常是不会用于临床或上市使用的，所以应做前验证。

第27条【工艺验证】采用自体供体材料生产的细胞治疗产品，其工艺验证应当至少符合以下要求：(1) 所用的供体材料可来源于健康志愿者；(2) 所用的供体材料来源于患者的，可采用同步验证的方式；(3) 实际同时生产的最大产能。

第28条【病毒载体和质粒工艺验证】病毒载体和质粒的生产应当进行工艺验证，至少包含三个连续的完整工艺生产批次。

细胞治疗产品的制备工艺是指从供者获得供者细胞到细胞成品输入到受者体内的一系列体外操作的过程。

143

## 第14节：细胞治疗产品工艺验证特定要求与方法探讨

细胞治疗产品工艺验证的方法探讨

1.病毒载体和细胞治疗产品无菌生产操作的培养基模拟试验。培养基灌装实验的基本要求与生物药或化药相似，除特殊要求外可参照化药制定标准；灌装量或支数按最大批量考虑；灌装批数按最差条件三批或三加一模式；

2.病毒载体和质粒的生物材料生产要进行连续三批的验证，批量按实际生产的最大批量考虑进行；病毒载体和质粒的生产不论是否实施委托生产，都是产品附带的工艺验证部分；细胞治疗产品的工艺验证包括三个部分（病毒载体、质粒、细胞产品）；

3. 所用的供体材料来源于患者的，可采用同步验证的方式；

4. 有些细胞治疗产品在给药前的容器转换、过滤与清洗与其他结构材料的联合，以及调整给药剂量等操作步骤，这些工艺步骤都应验证；

4. 生产步骤时限验证与生物药类似；

5. 产品的运输验证与生物药类似。

144

72

## 第15节：工艺变更和场地变更在工艺验证设计上的区别

因工艺变更而进行的工艺验证与因技术转移而进行的工艺验证，在工艺验证方案设计上关注点有什么不同?

第1：因工艺变更而需要进行的工艺验证应关注：1）关注变更步骤或内容；2）在变更步骤增加更多的额外取样或增加更多的取样频率；3）如果涉及关联变更还要考虑关联的内容；
第2：因技术转移而需要进行的工艺验证应关注：1）要关注各方面或综合考虑；2）要关注接受方与转出方有差异的步骤或内容；3）如果因设施和设备差异接收方进行工艺变更，哪么上述第1的全部要求都要加入关注的内容。

145

## 第16节：设备、工艺和厂地发生变更后工艺验证的把控

设备、工艺和厂地发生变更后工艺验证

1.设备和工艺变更后是否需要做工艺验证取绝于变更的复杂性（微小变更不需要，重大变更需要，中等变更根据风险评估决定）；

2.厂地变更后通常必须做三批工艺验证。

3.设备和工艺变更后很多情况会进行小试批或中试批的单元研究，复杂的变更也会做实验批研究。输出小试/中试/实验批报告。所以只要提到工艺研究就离不开单元研究和/或实验批研究（试问：你们公司上市后产品的关键变更与某些中等变更，有小试批或中试批的单元研究和实验批研究记录支持吗)

146

73

## 第16节：设备、工艺和厂地发生变更后工艺验证的把控

工艺监测（或工艺对比）和工艺验证的区别

思考：设备或工艺变更后，生产三批后与前工艺对比（中控与产品检测项目与内容完全与商业化生产相同），这三批是否属于工艺验证？回答：这不是工艺验证，这是工艺监测或工艺对比。

工艺监测（或工艺比对）的特点：

1）它用于不需要进行工艺验证的情况（例如：等同设备替换，工艺微小变更或部分中等变更等；

2）没有更多的额外取样，没有更大频率的监测和检查，它与正常商业化生产的中控和产品检测项目完全相同；

3）不一定必须做三批。

4）工艺监测不影响放行。

147

## 第三章：清洁验证

第1节：中国/欧盟清洁验证要求条款的逐条比较和深度理解
第2节：清洁、清洁确认与清洁验证的相互关系；
第3节：如何按产品/设备分组实施高效的清洁验证；
第4节：清洁验证最差条件参数选择和清洁剂的选择；
第5节：专用设备与共用设备清洁验证的不同控制策略；
第6节：清洁验证的残留限度接受标准；
第7节：如何基于健康的毒理学数据计算残留限度；
第9节：清洁验证的取样困惑与应对策略；
第10节：新产品引入及变更后涉及的清洁再验证评估方法；
第11节：清洁验证审计重点。

148

74

## 第1节：中国/欧盟清洁验证要求条款的逐条比较和深度理解

### FDA/欧盟/WHO/中国等关于清洁验证的法规和指南

1. APIC API清洁验证指南2014年
2. 中国GMP 2010版/GMP附件《确认与验证》
3. FDA Guide to Inspections Validation of Cleaning Processes
4. EU GMP, Annex 15, Qualification and Validation
5. Health Canada, Cleaning Validation Guidelines (GUIDE-0028)
6. PIC/S, PI006-3 – Validation Master Plan Installation and Operational Qualification Non-Sterile Process Validation Cleaning Validation
7. PDA TR 29: Points to Consider for Cleaning Validation，2012
8. PDA TR 49: Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validation，2010
9. EMA, Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities 2015 使用共用设施生产不同药品的基于健康暴露限的设定指南

149

## 第1节：中国/欧盟清洁验证要求条款的逐条比较和深度理解

### 清洁验证最新指南内容

10. EMA/2018 “使用共用设施生产不同药品的基于健康暴露限的设定指南”问答，19 April 2018 （取消了高危药品的概念）
11. ISPE Baseline Volume 7 Risk-Baeed Manufacture of Pharmaceutical Products: A Guide to Managing Risks Associated with Cross-Contamination (Second Edition) 基于风险的药品生产交叉污染评估指南（ ISPE给全球业界提供了一个交叉污染风险评估的模版）
12. ASTM-E3106-18《基于科学和基于风险的清洁工艺开发和验证标准指南》

主要亮点一: 1)清洁工艺开发和清洁工艺验证要基于科学和风险；2)根据风险分析的结果形成清洁控制的策略，并定期分析；3)优选擦拭取样。

主要亮点二：清洁的影响评估重点考虑下列内容：1）工艺残留的特性：溶解性、粘附性 （特别是制剂）；2）设备设计：材质、死角和排水；3）历史数据（积累数据，例如日常检测）；4）人工清洁与自动清洁（例如自动清洁过度）。

主要亮点三：取样：1）根据风险分析确定取样策略；2）代表性的取样位置；3）仅仅目视的条件：风险低、设备表面100%可目视（例如：专线和批间清洁）

150

75

## 中国/欧盟清洁验证要求条款的逐条比较和深度理解

**对清洁验证的要求与标准**

CFDF《确认与验证》第38条

为确认与产品直接接触设备的清洁操作规程的有效性，应当进行清洁验证。应当根据所涉及的物料，合理地确定活性物质残留、清洁剂和微生物污染的限度标准。

欧盟《确认与验证》10.1条

应进行清洁验证，以确认所有与产品接触的设备的所有清洁程序的有效性。有适当的科学论证时可以使用模拟试剂。如果对同类设备进行分组后验证，则要论证为什么选择那个特定的设备来进行清洁验证。

**对目视检查的要求和不允许反复清洗到合格**

CFDF《确认与验证》第39条

- 目视检查是一个很重要的标准，但通常不能作为单一可接受标准使用。
- 在清洁验证中，不能采用反复清洗至清洁的方法。

欧盟《确认与验证》10.2条

- 目视检查清洁度是清洁验证中可接受标准的一个重要部分。一般仅使用该标准是不被接受的。
- 重复清洁和检测直至获得可接受残留结果的方法是不被接受的。

151

## 中国/欧盟清洁验证要求条款的逐条比较和深度理解

**对验证批次的要求与清洁确认的要求**

CFDF《确认与验证》
第40条

- 清洁验证的次数应当根据风险评估确定，通常应当至少进行连续三次。
- 清洁验证计划完成需要一定的时间，验证过程中每个批次后的清洁效果需及时进行确认。必要时，企业在清洁验证后应当对设备的清洁效果进行持续确认。



问答

欧盟《确认与验证》
10.13条和10.3条

- 10.13应根据风险评估的结果执行清洁验证的适当次数，应符合可接受标准，以证明该清洁方法是被验证的。
- 10.3有些产品的清洁验证可能需要较长时间来完成，可能需要在每批生产之后进行清洁确认，例如临床药品的生产。在清洁确认中应有足够的数据来支持设备是清洁的，并适用于其未来的清洁验证结论。

152

76

## 中国/欧盟清洁验证要求条款的逐条比较和深度理解

### 对自动化清洁方法与人工清洁方式的要求

CFDF《确认与验证》
第41条

- 验证应当考虑清洁方法的自动化程度。当采用自动化清洁方法时，应当对所用清洁设备设定的正常操作范围进行验证；当使用人工清洁程序时，应当评估影响清洁效果的各种因素，如操作人员、清洁规程详细程度（如淋洗时间等），对于人工操作而言，如果明确了可变因素，在清洁验证过程中应当考虑相应的最差条件。

欧盟《确认与验证》
10.4条、10.5条和10.15条

- 10.4验证中应考虑清洁过程中自动化的水平。如果使用了一个自动化工艺，则应验证该公用系统或设备所指定的正常操作范围。
- 10.5.对所有清洁工艺均应进行评估，以决定影响清洁效果和表现的变化因素，例如，操作员、程序详细程度例如淋洗时间等。如果已经识别了变化的因素，则应使用最坏情形作为清洁验证研究的基础。
- 10.15如果对设备进行手动清洁，确认手动工艺清洁的有效性,尤其重要的证明其合理的频率（或操作参数）

153

## 中国/欧盟清洁验证要求条款的逐条比较和深度理解

### 对各种残留限度标准的要求

CFDF《确认与验证》
第42条

- 活性物质残留限度标准应当基于毒理试验数据或毒理学文献资料的评估建立。
- 如使用清洁剂，其去除方法及残留量应当进行确认。
- 可接受标准应当考虑工艺设备链中多个设备潜在的累积效应。

欧盟《确认与验证》10.6条

- 产品残留带入下一产品的限度应基于毒性评估来确定。应在风险评估中记录对所选择的限度的论证，其中应包括所有支持性文献。
- 应建立所有使用的清洁剂的清除限度。
- 应考虑工艺设备链中设备的多次使用部件的潜在累积效应的可接受标准。

154

77

中国/欧盟清洁验证要求条款的逐条比较和深度理解

欧盟《确认与验证》10.6条的补充

- 10.6.1已知治疗用大分子和多肽在暴露于极端pH值和/或加热时会降解及变性，可能变得无药物活性。这种情况下可能不适用毒性评估。
- 10.6.2.如果测量特定的产品残留不现实，则可以选择其它的代表性参数，例如，总有机碳（TOC）和电导率。

上述内容在CFDA《确认与验证》中没有论述

155

中国/欧盟清洁验证要求条款的逐条比较和深度理解

对微生物的评估和保持时间的要求

CFDF《确认与验证》第43条

- 应当在清洁验证过程中对潜在的微生物污染进行评价，如需要，还应当评价细菌内毒素污染。
- 应当考虑设备使用后至清洁前的间隔时间以及设备清洁后的保存时限对清洁验证的影响。

欧盟《确认与验证》10.7－10.9

- 10.7.在制订清洁验证方案时应考虑微生物和内毒素污染所呈现的风险。
- 10.8.应考虑生产完成后和清洁时的间隔时间以及清洁后和再次使用间的间隔时间的影响，要定义脏设备的放置时间和清洁后的放置时间。

清洁验证对阶段性生产的最长时间和最大批次要求

CFDF《确认与验证》第44条

当采用阶段性生产组织方式时，应当综合考虑阶段性生产的最长时间和最大批次数量，以作为清洁验证的评价依据。

欧盟《确认与验证》10.9条

如果采用周期生产的方法，则要考虑在周期结束后清洁的难易程度的影响，清洁验证实施应以最长生产周期为基础（按时间和/或批数计）。

156

78

## 中国/欧盟清洁验证要求条款的逐条比较和深度理解

按产品分组和设备分组模式的选择要求

CFDF《确认与验证》第45条

当采用最差条件产品的方法进行清洁验证模式时，应当对最差条件产品的选择依据进行评价，当生产线引入新产品时，需再次进行评价。如多用途设备没有单一的最差条件产品时，最差条件的确定应当考虑产品毒性、允许日接触剂量和溶解度等。每个使用的清洁方法都应当进行最差条件验证。在同一个工艺步骤中，使用多台同型设备生产，企业可在评估后选择有代表性的设备进行清洁验证。

欧盟《确认与验证》10.10条

如果使用了最差情形产品作为清洁验证模式，则应科学合理地论证所选择的最差产品的理由，以及新产品引入时对已评估场所的影响。最差情形的决定标准可以包括溶解度、清洁难易度、毒性和效价。

157

## 中国/欧盟清洁验证要求条款的逐条比较和深度理解

对清洁验证方案中取样的合理性与接受标准的要求

CFDF《确认与验证》第46条

清洁验证方案应当详细描述取样的位置、所选取的取样位置的理由以及可接受标准。

欧盟《确认与验证》10.11条

清洁验证方案中应说明，或引用取样位置，说明选择这些位置的合理性，并制订可接受标准。

对取样方法和材质影响的有效性评估

CFDF《确认与验证》第47条

应当采用擦拭取样和（或）对清洁最后阶段的淋洗液取样，或者根据取样位置确定的其他取样方法取样。擦拭用的材料不应当对结果有影响。如果采用淋洗的方法，应当在清洁程序的最后淋洗时进行取样。企业应当评估取样的方法有效性。

欧盟《确认与验证》10.12条

取样应根据生产设备的情况采用擦拭法和/或淋洗法，或其它方法。取样材料和方法不应对结果产生影响。应尽可能地通过回收率说明所有取样方法和接触产品的材质对清洁的影响。

158

79

## 中国/欧盟清洁验证要求条款的逐条比较和深度理解

对清洁确认代替清洁验证的要求

CFDF《确认与验证》第48条

对于处于研发阶段的药物或不经常生产的产品，可采用每批生产后确认清洁效果的方式替代清洁验证。每批生产后的清洁确认应当根据本附录的相关要求进行。

第48条应当与第40条合并为一条：清洁确认。

欧盟《确认与验证》 10.3条（重）

有些产品的清洁验证可能需要较长时间来完成，可能需要在每批生产之后进行清洁确认，例如临床药品的生产。在清洁确认中应有足够的数据来支持设备是清洁的，并适用于其未来的清洁验证结论。

对无法用清洁验证方法评估清洁效果时的要求

CFDF《确认与验证》第49条

如无法采用清洁验证的方式来评价设备清洁效果，则产品应当采用专用设备生产。

欧盟《确认与验证》10.14条

如果清洁程序没有效果，或不适用于一些设备，则应如欧盟药事法第4卷第一部分第3章和第5章所要求的，对每个产品使用专用设备或采取其它适当的措施。

159

## 第2节：清洁、清洁确认与清洁验证的相互关系

所有的清洁都需要制定清洁程序?
所有的清洁程序都需要验证吗?

1

问题1.所有的清洁都需要制定清洁程序吗?

答：不是。例如设备外表面、一般建筑的地面等。

2

问题2.所有的清洁方法都需要做清洁验证吗?

答：不是。例如下列情况就不需要：同一规格制剂的批间；清洁区墙壁地面天棚等。

3

问题3.什么样的清洁方法必须做清洁验证呢?

答：所有直接或间接与产品接触的共用设备；同一产品多批次生产后的设备大清洁等；

160

80

## 第2节：清洁、清洁确认与清洁验证的相互关系

按设备与产品的接触形式不同，可分成三类

➢直接与产品接触的设备：这类设备在生产中使用并直接与产品接触。例如：反应罐、物料桶等——需清洁验证。

➢间接或偶然与产品接触的设备：这类设备在生产中使用但不直接与产品接触，但有可能污染产品。例如：冻干箱的内表面、托盘式烘箱的内表面、机械保护装置的内表面和某些设施房间的墙壁、地面、天棚等——要根据风险评估的结果决定是否需要进行清洁验证。

➢不与产品接触的设备：这类设备在生产中使用但不与产品接触。例如：密闭系统的外表面、蠕动泵和废物处理系统等——通常不需要清洁验证。

161

## 第2节：清洁、清洁确认与清洁验证的相互关系

清洁验证和清洁确认的区别

清洁验证（Cleaning Validation）：通过科学的方法采集足够的数据，以证明按规定方法清洁后的设备，能始终如一地达到预定的清洁标准。

清洁确认（Cleaning Verification）：是指一次性取样和测试以确保所指定的设备在清洁后已得到适当清洁。即通过检测证明这次的清洁达到了合格标准。

清洁确认是清洁验证的一部分；清洁验证是清洁确认的延伸。清洁验证一定是针对清洁程序的，而清洁确认可能针对清洁也可能针对清洁程序。

清洁确认与清洁验证的前期准备工作及要求二者是一致的。例如：清洁验证的限度计算、取样方法、分析方法等。

162

81

## 第2节：清洁、清洁确认与清洁验证的相互关系

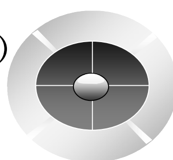
**在什么情况下可用清洗确认代替清洁验证**

1. 很少生产产品(验证三次可能需要很长时间或数年才能完成）；
2. 临床样品生产;
3. 清洗规程开发中等

**某外企规定的清洁确认**

1. 新产品引入进行放大批（指中试放大批）生产时;

2. 新产品引入进行注册批生产时;



3. 清洁程序没有经过验证时;

4. 非常规产品（若需要在每次生产时均进行清洁确认）

163

## 第3节：如何实施高效的清洁验证和如何去分组

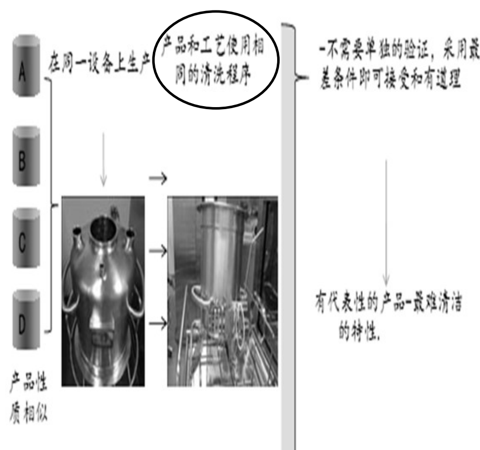
**如何高效地实施进行清洁验证?**

**提　问**

1. 一条生产线如果共性生产多个产品（例如10个产品，会有90个相互组合），清洁验证如何做?

2. 如何能使验证工作在高效率、科学实施的前题下，最大可能地降低验证资源（人力、物力、时间和资金）。

答案：分组/最坏条件覆盖法。




**如何理解“产品和工艺使用相同的清洁程序”**

1) 同一个组内不同产品的清洁都使用同一种溶剂（溶剂相同）；

2) 同一个设备上的清洁操作方法和清洁参数相同;

3）不同设备上的清洁方法及参数可以不同。

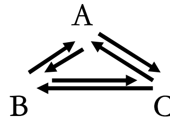
4) 清洁程序和清洁参数可以放在岗位操作法中/清洁SOP中/批生产记录中。

164

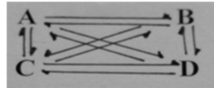
## 第3节：如何实施高效的清洁验证和如何去分组

为什么说共线多个产品其相互组合会等于N（N-1）？

- 若生产线只生产二个产品：都做，需做二次A－B／B－A。
- 若生产线只生产三个产品：都做，需要2×3＝6次




- 若生产线只生产四个产品：都做，需要3×4＝12次




- 若生产线只生产五个产品：都做，需要4×5＝20次

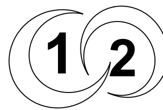
165

## 第3节：如何实施高效的清洁验证和如何去分组

分组法定义与应用

分组法（Grouping Approach）的定义:

分组法是综合考虑所有产品/设备后对其进行分组，选取组内代表性的产品/设备来替代整组进行验证的策略。分组法也被称为矩阵法、分类法或交叉法。




分组法的应用：多产品共用设备，如果采用的是同一清洗方法，则清洁验证可采用分组法，经评估后选择最难清洁的代表性产品进行清洁验证，不需要对所有产品间的相互转换逐一进行清洁验证。分组原则应在具体的验证文件中明确规定（如：验证计划/验证主计划）。

166

83

## 第3节：如何实施高效的清洁验证和如何去分组

### 按产品如何去分组

按产品分组——可将在同一或者等同设备上生产，同时清洁方法又相同的产品定义为一组。应选择组内最难清洁的产品和允许残留限值最低（基于毒理学方法如PDE/ADE计算）的产品作为最差条件进行验证。采用分组法的清洁验证时，建议组内的其他产品可每年分别进行一次清洁确认（WHO）

操作方式——选择最难清洁的产品（A）：被清洁物A是产品组内最难清洁的产品（溶解度小）、毒性大（PDE小或LD50小）；被清洁物是最大活性产品（治疗最小日剂量）；待生产产品（B）：是最小批量和最大日服用剂量。实现这一目标的途径(确定B产品)是将所有的其它产品都认为是清洁后要生产的产品（B），全部计算清洁验证的限度，选其最小值的即可定为最终确定的B产品。举例见下页PPT。

适用范围——常用于制剂生产。不适用API（理由：API生产各个产品的清洁方法不一致，例如溶剂；API生产共线产品通常不会太多（通常2－3个）；API生产厂的中试车间可能需要。

167

---

**如何确定一个产品组的最坏条件的产品**

**——即组内最难清洁的Ａ产品与残留限度最低的Ｂ产品**

1. 若采用同一清洁程序的同一组内有6个产品，都是普通药，产品分别是：产品１、产品2、产品3、产品4、产品5和产品6。
2. 按定性或定量的方法，根据各产品的溶解度、毒性、难清洁程度、每日服用最小剂量等因素计算哪个是最差产品（Ａ），如何计算后面会讲。现假设其最差产品是产品5。现已知产品5的最小日口服用量为125 mg，设备接触面积364700 cm2，擦试面积为100 cm2。将其它的所有产品的MDD和MBS都代入下面公式（两式等同）计算其残留限度：

| | |
|---|---|
| 使用剂量0.001标准 | 产品Ａ最小日服务剂量(mg)；产品Ｂ最小生产批量(mg)；擦试面积($cm^2$)<br>$0.001 \times \frac{125}{MDD} \times \frac{MBS}{364700} \times \frac{100}{Swab}$ =## mg/Swab）<br>产品Ｂ的最大日剂量(mg)；产品接触面积($cm^2$) |
| 使用PDE标准 | 产品Ａ的PDE；产品Ｂ最小生产批量(mg)；擦试面积($cm^2$)<br>$\frac{PDE}{MDD} \times \frac{MBS}{364700} \times \frac{100}{Swab}$ =####（mg/Swab）<br>产品Ｂ的最大日剂量(mg)；产品接触面积($cm^2$) |

如何确定一个产品最坏条件的产品.d

| 产品１ | 产品2 | 产品3 | 产品4 | 产品6 |
|---|---|---|---|---|
| 1.2（mg/Swab） | 3.6（mg/Swab） | 8.3（mg/Swab） | 4.1（mg/Swab） | 12.3（mg/Swab） |

3. 残留限度要求最低哪个即产品1就是产品组内最坏条件的Ｂ产品。

168

84

# 按产品如何去分组

定性方法——A产品的选择（特殊情况下A产品可能会有二个）

| 产品序号 | 产品规格mg | 溶解性 | 毒性 mg/kg | 清洁限度 μg/Swab | 已知的清洁问题 |
|---|---|---|---|---|---|
| a | 13.6 | 溶于水 | 56 | 36.6 | 无 |
| b | 34 | 溶于水 | 56 | 22.0 | 无 |
| c | 10 | 微溶于水 | 849 | 34.5 | 无 |
| d | 100 | 不溶于水 | 163 | 254.2 | 无 |
| e | 20 | 易溶于水 | 700 | 237.6 | 无 |
| f | 40 | 易溶于水 | 700 | 237.6 | 无 |
| g | 150 | 难溶于水 | 196 | 200 | 无 |

评估结果

1.API溶解性大小：d<g<c<(a ,b,e,f )； 溶解度越小越难清洁；

2.毒性大小：(a ,b) > d>g>(e,f) >c; 毒性越大，风险越大；

3.清洁限度：(a, b, c) <( d,e,f,g )；限度越小标准越高，清洁难度越大

4.分析：API溶解度最小的d产品；毒性最大的b产品或a产品；a, b, c清洁限度b最小，选b；

5.最终结果：最难清洁的产品为二个，分别是b和d。



# 按产品如何去分组

定量方法——A产品的选择

| 因素得分 | a)清洗难度 | b)溶解性 mg/mg | c)PDE/ADE μg | d)最小剂量 mg |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 容易 | ＞1/10 | ＞500 | ＞1000 |
| 2 | 中等 | 1/10-1/100 | 100 - 500 | 100-1000 |
| 3 | 困难 | ＜1/100 | 10-99 | 10-99 |
| 4 | - | - | 1-9 | 1-9 |
| 5 | - | - | ＜1 | ＜1 |

多产品共线同一组内清洁目标产品A应考虑：a)清洗的难度，b)溶解性，c) PDE/ADE, d)剂量。将不同产品的影响因素得分相乘，选择得分最高的产品作为清洁目标产品。

# 按产品如何去分组

不论是AB、ABC和ABCD，目标产品（A）都是G

| 产品 | a)清洗难度 | b)溶解性 | c)PDE /ADE | d)最小剂量 | A×B | ABC | ABCD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C | 2.3 | 1 | 4 | 3 | 2.3 | 9.2 | 27.6 |
| D | 2.2 | 1 | 2 | 4 | 2.2 | 4.4 | 17.6 |
| E | 2.1 | 1 | 3 | 2 | 2.1 | 6.3 | 12.6 |
| F | 1.9 | 1 | 3 | 3 | 1.9 | 5.7 | 17.1 |
| G | 2.8 | 2 | 2 | 3 | 5.6 | 11.2 | 33.6 |
| H | 2.5 | 2 | 2 | 3 | 5.0 | 10.0 | 30.0 |

参考指南：APIC API清洁验证指南2014年

提问：能否不用a？

171

其他的按产品分组最坏条件确定法——各组合计算法

1. 若采用同一清洁程序的同一组内有6个产品，都是普通药，产品分别是：产品1、产品2、产品3、产品4、产品5和产品6。
2. 根据产品生产序的全部组合，有N×（N-1）=6×5=30种组合，对每种组合都按照剂量0.001标准（或10PPM标准或PDE标准），计算所有30种组合后的清洁验证的限度，见下表：

| | | 产品A最小日服务剂量(mg) | | 产品B最小生产批量(mg) | | 擦试面积(cm²) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 使用剂量0.001标准 | 0.001 × | 125 / MDD | × | MBS / 364700 | × | 100 / Swab | =####（mg/Swab） |
| | | 产品B的最大日剂量(mg) | | 产品接触面积(cm²) | | | |

| | | B产品（待生产的产品） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 产品1 | 产品2 | 产品3 | 产品4 | 产品5 | 产品6 |
| A产品 | 产品1 | / | | | | | |
| | 产品2 | | / | | | | |
| | 产品3 | | | / | | | |
| | 产品4 | | | | / | | |
| | 产品5 | | | 数值最小 | | / | |
| | 产品6 | | | | | | / |

**3.** 比较上述黄格中的数据，最小的哪一格就是按产品分组的最坏条件组合；若红格数据最小，哪么最差产品组就是**A**产品是**5**，**B**产品是**3**。

172

86

## 第3节：如何实施高效的清洁验证和如何去分组

### 按设备如何去分组

按设备分组——在同一产品的同一个工艺步骤中，如使用多台同型设备生产且采用同一清洗方法时，可选择在代表性的设备上进行验证。采用分组法的清洁验证时，建议组内的其他设备每年可分别进行一次清洁确认(WHO)。

适用范围——API与制剂都常用（API的提取同一岗位使用多个柱、使用多个板框过滤；制剂的烘干岗位使用多个烘箱等）；

### 按产品和设备如何去分组

按产品和设备分组——在按产品分组的基础上，如果存在同一个工艺步骤有多台同型设备，则可在选择的代表设备上进行验证。

适用范围——API生产很少使用，多常用于制剂。

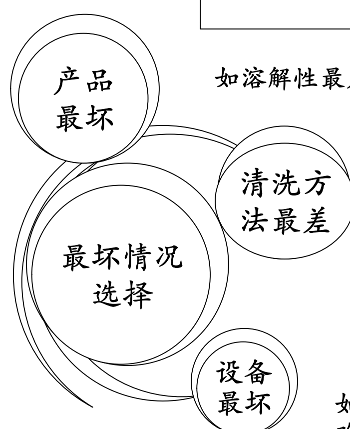


按产品和设备分组

173

## 第4节：清洁验证最差条件参数选择和清洁剂选择

### 最坏情况选择




如溶解性最差、药效最强、最难清洁、毒性最大

如可允许的最低温度、最小清洁溶液浓度、最少淋洗体积、最少搅拌时间；阶段性生产方式中允许连续生产的最多产品批数或间隔最长时间；手工清洁步骤允许的最短时间；允许脏设备停留的最长时间和已清洁设备保持的最长时间；最低的手工清洗用水温度和最差的CIP 循环回路等。

如最粗糙、最易吸附的材质表面、最难拆卸或目测的部位、内部结构最复杂的设备

**清洁程序中清洁参数范围的上下限如何验证？**

若是人工清洁时，按最坏条件验证即可，仅验证清洁程序中的清洁参数的下限即可，例如手工清洗的最小冲洗时间、最小压力、最低温度、每个设备的最小用量等。

174

87

## 第5节：专用设备与共用设备清洁验证的不同控制策略

专用设备或阶段性连续生产方式清洁验证的策略

1. 通常批间的小清洁不需要进行清洁验证，只需要每批清洁后的目视检查确认。
2. 连续生产一定批数或一定时间后进行的批间大清洁应进行清洁验证，此时清洁验证考虑的残留检测物通常不考虑活性物质，而应考虑的是降解物、清洁剂残留、微生物负载、内毒素等累积效应。如果活性物质很稳定，也可用活性物质作为指示性的残留物标准。
3. 一定批数或一定时间如何确定？答：对于新产品可根据同类产品的经验先暂定；
4. 专用设备的清洁验证需要做多少次？答：首次需要做三次（如果大清洁10批做一次，哪么三次需要30批），以后可以根据评估结果去减少次数。
5. 小清洁与大清洁的清洁程序相同吗？答：小清洁≤大清洁。

175

## 第5节：专用设备与共用设备清洁验证的不同控制策略

共用设备生产方式的清洁验证策略

1. 所有直接或间接与产品接触的共用设备都应进行清洁验证，不与产品接触的共用设备应基于风险评估来决定，凡对产品有潜在污染风险的设备或设施也应进行清洁验证。
2. 清洁验证考虑的残留检测物应基于对工艺的理解和风险评估决定，可能包括活性成分、辅料、工艺助剂、清洁剂、微生物负载、内毒素和降解产物等。

176

88

## 第6节：清洁验证的残留限度接受标准

**什么是PDE或ADE和TTC，其各自应用范围？**

1. 允许的日接触量(Permitted Daily Exposure, PDE)：指一个跟活性物质本身性质相关的剂量，如果在生命周期内每天使用该剂量或者低于该剂量，那么不会产生不良反应。
2. 可接受的日暴露量(Acceptable Daily Exposure, ADE)：指通过任何途径，在等于或低于此剂量时一个人终身接触都不可能造成不利影响的剂量。
3. 毒理学关注阈值（Threshold of Toxicological Concern, TTC）：化学物质的安全的人体暴露水平阈值。
4. PDE或ADE和TTC适用于——共用设备的化学药。

**什么是基于毒理性数据的残留限度计算？用LD50计算是吗？**

答案：1）国内销售的可以用。2）销售到国外的药政市场只有用PDE（或ADE）和TTC方法计算才可以；不能用LD50计算药品的残留限度，但是可以用于计算非药化合物、中间体、清洁剂等的计算。3）按下式先用LD50计算出NOAEL后，再计算PDE，再用PDE计算药品的残留限度也不可以（国外的药政市场）。

$$NOAEL=\frac{LD50X70}{1000}$$

177

## 第6节：清洁验证的残留限度接受标准

**如何把握和使用残留限度的现代与传统方法？**

传统方法（10ppm、1/1000日治疗量法、LD50等)——适用生物药*、中药*、专用设备、化学物质残留（非药/中间体）、清洗剂等。

现代方法（健康的毒理学方法，PDE法和TTC法）——适用共用设备的化学药（包括API和制剂），但生物药*、中药*除外。

生物药*：因原液阶段多采用降解和去活的方法清洁（使用极端pH值和/或加热），因此不要求采用PDE法来计算限度（依据欧盟GMP附件15）。如果是制剂，清洁程序中不使用极端pH值和/或加热处理，若有PDE也应执行PDE的方法。

中药*、非药化学物质、中间体和清洗剂：无法获得PDE值。如果中药是复方制剂，加入化学药的三高产品，清洁验证的限度也应执行PDE的方法（除外有正当理由）。

专用生产线：专用生产线若以活性物质作为指示性残留物标准时，残留限度接受标准的计算不要求采用PDE法计算，可以使用传统方法标准计算。理由是没有必要。

178

89

## 第6节：清洁验证的残留限度接受标准

问题讨论：已采用传统方法进行了清洁验证时，如何处理?

答：进行评估，1）传统方法用于生物药、中药、专用设备、化学物质残留（非药/中间体）、清洗剂等的清洁验证是允许的。2）如果采用传统方法，更严于现代方法时就不需要进行重新验证，否则就需要（要有比较数据对比即残留限度的分析比较），或者现在至少应有方案，以后再做。3) 传统方法（例如10PPM)对于普药太严了，对于三高产品又太松了，所以对于普药来说传统方法计算出的清洁限度可能比PDE的方法更严格；而对于三高产品用PDE计算出来的清洁验证限度更严格。

179

## 第6节：清洁验证的残留限度接受标准

共用设备的清洁接受限度

① 传统方法：即1/1000日治疗量法、10ppm法，选最严（仅适用于中药、生物药、非药化学物质、中间体、清洗剂等等）

② 现代方法：基于健康的毒理学方法（PDE法和TTC法），适用共用设备的化学药（包括API和制剂）。活性物质残留应基于毒理试验数据评估计算接受限度，除非所采用的其它传统方法比毒理数据评估建立的标准更严。

③ 可接受标准应当考虑工艺设备链中多个设备潜在的累积效应（使用设备链总面积计算）。计算设备总面积包括设备之间的输送管道吗?答：清洁验证涉及的共用面积，除多个设备总面积外，还可能包括管路的面积, 特别是API的生产中。

180

90

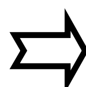
## 第7节：如何基于健康的毒理学数据计算残留限度

PDE的计算公式

**PDE（ ICH Q3C）**

$$PDE = \frac{NOEL \times Weight\ Adjustment}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

**PDE：（EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012 ）**



$$PDE = \frac{NOAEL \times Weight\ Adjustment}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

NOEL——不引起明显作用的最高剂量；NOAEL——不引起损害作用的最高剂量

通常用NOEL计算出来的PDE会低于用NOAEL计算出的PDE，建议按EMA的公式计算；另外PDE法与ADE法等同。

181

## 第7节：如何基于健康的毒理学数据计算残留限度

PDE的计算公式

F1：物种差异系数（＝5大鼠、 =12 小鼠、 ＝2犬、 =2.5兔、 =3猴、 ＝10其他）

F2：个体异系数 F2 =10

F3：短期接触急性毒性研究的可变系数。

- =1 研究时间至少为动物寿命一半（鼠兔寿命一半为1年，猫、狗、猴寿命一半为7年）
- =1 器官形成的整个过程的生殖研究。
- =2 啮齿动物6个月或者非啮齿动物3.5年的研究
- =5 啮齿动物3个月或者非啮齿动物2年的研究
- =10 更短的研究时间

F4：用于产生严重毒性情况的系数（三致）。

- =1 有母体毒性有关的胎儿毒性（无严重毒性）。
- =5 无母体毒性的胎儿毒性。
- =5 受母体毒性影响的致畸反应。
- =10 无母体毒性影响的致畸反应（严重毒性）

F5：NOAEL到LOAEL的转换系数。

当使用LOAEL或LOEL时，F5=10；当使用NOAEL或NOEL时，F5=1。

NOAEL或NOEL多数情况下是不好得到的，一般是用LOAEL或LOEL代替。

182

91

## 第7节：如何基于健康的毒理学数据计算残留限度

### PDE其他计算方法和注意事项

1. PDE推算方法 PDE=OEL下线×10
2. 按下式先用LD50计算出NOAEL后，再计算PDE，再用PDE计算药品的残留限度也不可以（国外的药政市场）。下面的公式来源于APIC原料药清洁验证指南

$$NOAEL=\frac{LD50X70}{1000}$$

F6不同给药途径的PDE的计算

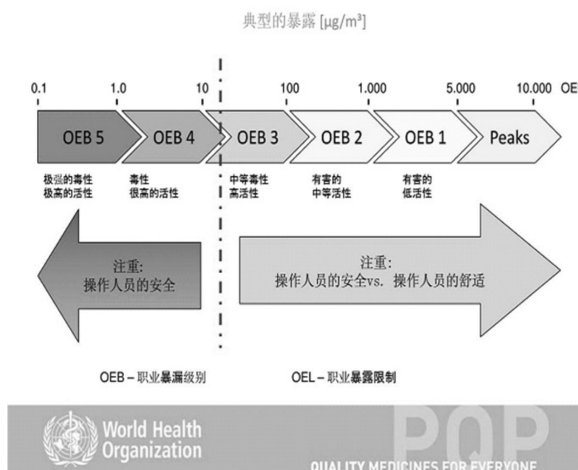
**注意事项**

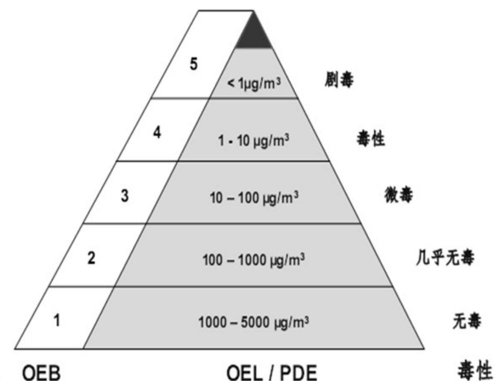
- 可用OEL（职业暴露限度）值来计算出PDE，公式为 PDE (μg/day) = OEL (μg/m3) x 10 m3。
- 如果是儿科用药，应对PDE计算时的平均体重（50kg）进行调整，如儿童10 kg, 新生儿3.5 kg, 早产新生儿0.5 kg。
- 早期临床阶段的药品（I期、II期）由于很难获得PDE数据，无合适数据使用时，可以采用其它替代方法（例如LD50）。
- 对早期临床试验用药的HBEL（健康暴露限）评估，毒理学专家应根据已有的同类知识进行判断，并根据不断产生的新数据去定期审核。

183

## 第7节：如何基于健康的毒理学数据计算残留限度

### OEB与PDE的关系: PDE=10×OEL




184

92

## 第7节：如何基于健康的毒理学数据计算残留限度与困惑应对

### 谁查找计算PDE和报告输出有什么要求?

1. 生产车间：提供信息。包括：提供产品的中英文化学名、准确的CAS号、使用用途（如API，注射剂，口服剂，共线评估，共线的产品）、特殊信息（如致敏性，混合物）、杂质基因毒性评估（必须提供杂质的cdx格式的化学结构，有CAS号的必须提供）、要求的完成时间。

2. 毒理室专业人员：查找计算PDE，并输出报告（输出报告必须具有可跟踪性）,提供给产品QA人员。

3. QA人员提供PDE数据（某产品的PDE＝1.5mg/day）给生产车间（不提供报告）。





某原料药PDE&TTC风险评估报告

185

## 第7节：如何基于健康的毒理学数据计算残留限度与困惑应对

### 计算微生物和内毒素残留限度

对于非无菌生产设备，通常表面取样法采用1-2CFU/cm²或100－200CFU/100cm²，淋洗样采用纯化水限度100CFU/mL。对于无菌生产设备，如采用WFI进行最终淋洗的，通常限度会设为WFI限度即10 CFU/100mL。

微生物的允许残留限度

内毒素的允许残留限度

凡有内毒素限度要求的产品，都需要考虑内毒素残留。通常最终淋洗水中的内毒素限度和WFI 标准（0.25 EU/mL）相同。如果已清洁设备后续还有去除内毒素方法的，则不需要考虑内毒素残留。

186

93

# 第8节：清洁验证的困惑与应对策略

清洗效果与清洁程序

影响清洗 效果的四大要素（TACT）：温度(Tempararure)、清洗方式(Action)、清洗剂浓度(Concentration)、和清洗时间(Time)

| 序号 | 清洗参数 | 验证挑战条件 | 原理 |
|---|---|---|---|
| 1 | 温度 | 似定范围的低限 | 温度越低溶解越慢 |
| 2 | 清洗方式（淋洗的压力、流量、搅拌、真空反冲等） | 最差条件<br>低搅拌转速<br>低淋洗压力 | 不同的清洗方式影响清洁效果；<br>在低转速下较高转速下溶解慢；<br>在低压力下较高压力下清洗难。 |
| 3 | 清洗时间 | 似定范围的低限 | 清洗时间越短越不利于清洗彻底 |
| 4 | 清洗剂浓度 | 似定清洗效果较差的清洗剂浓度 | 不同清洗剂的浓度影响清洗效果 |

187

# 第8节：清洁验证的困惑与应对策略

清洁验证取样方法如何控制

- 有表面直接取样法（擦拭法）、间接取样法（淋洗液）或可选择的其他方法（如直接萃取法）。
- 所有的取样都应与目检方法相结合。
- 不同的取样方法可结合使用，仅使用一取样方法的应有正当的理由。如果高风险区域仅使用擦拭或仅使用淋洗采用，需要给出充分理由，证明取样的有效性和代表性。

二种取样法控制策略

1. 风险高的采用擦拭和淋洗取样；
2. 风险中的采用擦拭或淋洗取样，首选擦拭，其次选淋洗；
3. 微生物限度取样至少要采用擦拭（或接触碟）和淋洗中选1种。
4. 内毒性取样通常采用淋洗法取样



正当理由

188

94

## 第8节：清洁验证的困惑与应对策略

### 取样点大小如何控制

取样点大小通常从5cm×5cm/10cm×10cm/20cm×20cm中选择，需要考虑因素有：

- 1.所擦拭设备表面的材质——材质易于取样时取样点就应该小；
- 2.设备表面物质的分布均匀程度——分布均匀时，取样面积就应该小；
- 3.设定的回收率——回收率小时，取样面积就应该大；
- 4.取样工时和成本——费时费力时，取样面积就应该小。

注：取样时可使用取样模板进行，取样模板使用前应进行灭菌，避免污染取样点。



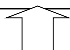



189

## 第8节：清洁验证的困惑与应对策略

### 什么是最后一步淋洗水取样与额外冲洗水取样以及优缺点

| | CIP最后一步淋洗水取样 | 额外CIP采样冲洗水 |
|---|---|---|
| 优点 | 1.代表正常清洗程序；<br>2.允许在线检测；<br>3.不需要额外冲洗水；<br>4.不需要附加工序，设备 | 1.测试结果可直接用于计算<br>2.体现清洁程序结束后残留在表面的污染物；<br>3.如果正确取样，试验结果更容易符合接受标准。 |
| 缺点 | 1.样品代表对下一批转移量的最差条件；<br>2.残留量计算将用到“假设”或计算出的残留会有较大误差 | 1.使用额外步骤；<br>2.需要额外量的冲洗水；<br>3.在线检测不易实现。 |



190

95

## 第8节：清洁验证的困惑与应对策略

### 清洁验证取样的回收率如何控制

- 擦拭法取样和淋洗液取样都要进行回收率研究。如果回收率参与残留限度的计算，回收率应不低于50%，如果回收率不参与残留限度的计算，回收率应不低于70%。
- 直接棉签擦拭取样应选择设备的最差区域和/或代表性区域，若擦拭取样回收率低于50%必须更换清洁溶剂或方法。
- 有些企业也做目检回收率，特别适用于有色物质，后面后细讲。
- 微生物取样和内毒素取样——微生物取样和内毒素取样不适合进行回收率研究，理由（源于PDA TR 29）详见下页PPT。
- 微生物取样: 1）微生物污染取样可采用擦拭法（使用无菌棉签）、接触平皿法（或淋洗法）进行微生物取样。可以仅使用一种取样方法，但需要应有正当理由（科学合理）。2）不论微生物限度检测要求是否包含在质量标准中，清洁验证中都应进行微生物取样和检测（来源于EP）。

191

## 第8节：清洁验证的困惑与应对策略

### 清洁验证取样的回收率如何控制

**微生物取样不适合进行回收率研究的理由**

1. 第一个原因是微生物检测计数通常以“菌落单位”进行计数，而不是以单个微生物计数。

2. 第二个原因是在取样回收率研究中，当材质试样晾干时，微生物会死亡或失去生存能力。

3.第三个原因是不清楚选用哪种微生物进行回收率研究。

4.第四个原因是通常生物负载限度已明显低于可能影响产品质量或工艺性能（如在线灭菌）的水平。

**表面内毒素取样通常不进行回收率研究的理由**

1. 第一原因是洁净表面的内毒素水平通常较低。

2. 第二原因是只有鲎试剂供应商提供的标准内毒素才可以用于回收率研究，但这些研究无法指示生产过程的内源性内毒素的检测和/或去除情况。

3.第三个原因中生产容器中内毒素大多存在于污物中。清洁操作本身可以有效清除这种内毒素以及其他污物。

192

96

# 第8节：清洁验证的困惑与应对策略

## 棉签取样方法的回收率验证如何操作

①准备一块与设备表面材质相同的板材，如平整光洁的316L不锈钢板；
②在钢板上划出10cm×10cm的区域；
③将一定倍数限度量的待检测物溶液定量装入微量注射器
④将其溶液尽量均匀地涂布在10cm×10cm的区域内；
⑤自然干燥或用电吹风温和地吹干不锈钢板；
⑥用选定的擦拭溶剂润湿擦拭棉签，进行擦拭取样；
⑦重复以上规程3次，共三个平行样品；
⑧将擦拭棉签分别放入棉签管中，加入溶剂10ml超声；
⑨用经验证的检验方法检验，计算回收率和回收率的RSD。

193

# 第8节：清洁验证的困惑与应对策略

## 淋洗液取样方法的回收率验证（某树脂柱）如何操作

1.准备平整光洁的不锈钢柱，装入80%体积的某树脂（滤干）；

2.配制浓度约为5000ug/ml的某API水溶液,将10ml上述溶液倒入不锈钢柱内，轻摇半分钟，使其充分与管内树脂辩难充分接触；

3.用氮气0.05MPa缓慢吹至无水渗出；

4.将一定量的清洗液倒入量筒中，轻摇放出清洗液，计量其放出的回收液体积，取样5ml检测其活性成份。

5.计算回收率＝测定回收液浓度×回收液体积×100/（配制液浓度× 10ml）

6.回收率应≥80%；RSD≤10%；

## 目视回收率如何操作

1.确定一个定量的目视检测线；

2.如果目检只是作为擦试或冲洗取样的补充时，则可以不要求确定目视检测线；

3.指定观察条件下的目视检测限可以通过在设备材质试样上涂布不同浓度（微克/平方厘米）的残留物来确定。

4.并需要一组训练有素的观察者来确定表面残留物明显可见时的最低水平。





其他淋洗法回收率测定

194

97

## 第8节：清洁验证的困惑与应对策略

问1. 如何解决待清洗时限和清洁后保持时间存在的困惑: 验证时抱怨浪费时间，生产时抱怨验证的时间太短。能否做一个补充验证呢？答：可以。

问2：该产品的清洁程序是用水来清洁的,但是该产品溶解度不好,清洁验证时若有擦试法取样，可以使用乙醇取样？ 答：可以，但前题条件是必须与擦试取样回收率测定时的取样完全一样（也用乙醇）。

问3：请问测定清洁验证的检验方法可以按照限度法进行验证吗,若可以方法只进行专属性、检出限、耐用性验证可以吗? 答 : 业界清洁验证很少使用限度法。

问4：如果计算出来的清洁验证的限度值太小（1.5微克/ml），我们打算使用TOC的分析方法进行测定，哪么TOC的限度如何换算呢？答：先计算该分子中的含碳量（假设C%=53%），TOC限度=1.5微克/ml×53%=0.795微克/ml=795ppb

问5：TOC清洁验证分析方法需要验证什么内容？答：重复性、准确性、检测限和定量限、线性、溶液稳定性，不需要做专属性和耐用性。

195

## 第8节：清洁验证的困惑与应对策略

问5：如何根据不同类别的残留物，选择清洁验证的分析方法?

| 残留物 | 常用测定方法 |
|---|---|
| 有机化合物 | HPLC、UV、TOC法 |
| 无机化合物 | 电导法、PH、原子吸收法 |
| 蛋白质 | HPLC、UV、TOC、生物测定法、酶联免疫吸附测定（ELISA） |
| 生物类 | TOC法，细胞分析法 |

问6：常用清洁验证分析方法的优缺点有哪些？

| 方法 | 优点 | 缺点 |
|---|---|---|
| HPLC | 专属性高、灵敏度中到高 | 分析时间长、价格贵 |
| 薄层色谱 | 专属性高、灵敏度中到高 | 不能定量、样品制备时间长 |
| UV | 专属性高、灵敏度中 | 经常不能定量 |
| TOC | 广谱、检测水平低、可在线、快速、样品少 | 非专属性、仅适用于水溶性样品 |
| PH | 快速、经济、在线 | 非专属、适用水溶性残留和清洁剂、灵敏度有限 |
| 电导法 | 快速、经济、在线 | 非专属性、灵敏度有限 |
| 目检 | 速度快、对一般清洗有用 | 通常不能定量、有主观性 |

196

98

## 第9节：新产品引入及变更后涉及的清洁再验证评估方法

新产品引入与清洁验证决策表

| 如果…条件 | 然后…行动 |
| --- | --- |
| 引入的新产品没有落在过去的最坏情况中或构成了新的最坏条件存在于产品组中（或）… | …这个清洁程序就需要进行清洁验证… |
| 引入的新产品…落在现有的最坏情况中（或括号法包括） | …不需要进行正式的清洁验证，但是：1）应有正式文件说明和理由；2）可以实施清洁确认。 |
| 现有产品或生产工艺的标准发生改变，需根据风险评估/矩阵方法去识别最坏条件…评估是否组成新的最坏条件 | 1）如果是，就需要重新验证；2）如果不是，应有文件说明与理由，可以实施清洁确认。 |

197

## 第9节：新产品引入及变更后涉及的清洁再验证评估方法

可能需要的清洁再验证情况

1.产品
- ❑ 引进一新产品或取消某产品(可能标记产品变了);
- ❑ 现有产品的变化，如配方、规格、批量变化。

2.设备
- ❑ 引进新设备或设备发生变更;
- ❑ 设备任何变化，如设计、材质、产品接触面积;
- ❑ 设备保留时间的变更。

3.清洁程序
- ❑ 增加或减少清洁步骤
- ❑ 清洁参数变化，如时间、温度、压力、溶剂使用量变更
- ❑ 清洁剂变化

4.清洁验证方法
- ❑ 取样方法改变
- ❑ 测试方法改变

5.其他情况
- ❑ 日常监测发现异常结果时

198

99

# 第10节：清洁验证审计重点

## 清洁验证审计重点

1. 验证程序、方法、标准的科学性与操作性；
2. 只使用一种取样方法(没有正当理由）；
3. 没有使用10PPM和1/1000的最严标准；
4. 没有做取样回收率或材质与设备不符；
5. 回收率小于70%没有进行限度折算；
6. 多产品共线分组(缺分组理由/A产品与B产品选择原则等)
7. 风险评估的应用(缺取样点的选择等);
8. 新产品引入后没有评估对清洁验证的影响或没有进行清洁验证；
9. 保留时间没有验证，且实际设备清洁后的保留时间大于验证时的保留时间；
10. 清洁后仍然有可见残留和异物颗粒；
11. 用于清洁的分析方法没有进行验证；
12. 清洁验证的数据完整性问题。

199

# 谢谢大家的聆听

## 还有问题吗?




Thank You !

工作邮箱：nmlyk2015@sina.com
工作联系电话：13634091115 （不接受问题咨询来电）

200

100